

Fritz Nürnberger

1959

Aus dem Anatomischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Dr. med. h. c. A. Dabelow)
Ausgeführt unter Anleitung von Prof. Dr. med. M. Watzka

Über die Wirkung von Wein auf die Leber im Tierexperiment

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von Fritz Nürnberger
aus Kaiserslautern

1959



Dekan: Prof. Dr. med. H. Leicher

Referent: Prof. Dr. med. M. Watzka

Datum des Diploms

16. DEZ. 1959

INHALTSVERZEICHNIS

Literaturübersicht	1
Fragestellung	3
Material, Technik und Versuchsanordnung	3
Das Verhalten der Tiere	5
Besprechung der Leberbefunde	6
A. Die Lebern der Kontrollratten	6
B. Die Lebern der Versuchsratten	7
a. Makroskopische Leberveränderungen	7
b. Mikroskopische Leberveränderungen	7
1. Glykogen	7
2. Fett	9
3. Ribonucleoproteide	13
4. Atrophie der Leberzellen	14
5. Vakuolige Umwandlung des Leberparenchyms	16
6. Nekrosen	19
7. Veränderungen der Lebersinusoide	25
8. Interstitielle Veränderungen	26
Schlußbetrachtung	30
Zusammenfassung	30
Literaturverzeichnis	32
Tabellarische Zusammenfassung der Versuchsergebnisse	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554419_0054

Literaturübersicht

Lanceraux (1910) hat meines Wissens als erster auf eine besonders leberschädigende Wirkung von Wein hingewiesen. Er gibt an, beim Menschen beobachtet zu haben, daß die atrophische Lebercirrhose hauptsächlich bei Weintrinkern auftrat und sehr selten bei Konsumenten von Branntwein, Rum und Apéritif. Die Ursache der Lebercirrhose sieht Lanceraux nicht im Alkohol, sondern in den Substanzen, welche dem Wein künstlich zu seiner Erhaltung zugesetzt werden, und zwar hauptsächlich Gips und Schwefel.

Lanceraux gibt an, daß ein gesunder, kräftiger Arbeiter täglich 1 bis 2 Liter Wein guter Qualität trinken könne, ohne Schaden zu erleiden. Ein Konsum von 3 Litern und mehr bliebe aber auf die Dauer nicht ungestraft, vor allem deshalb, weil der Wein dann meistens schlechter Qualität sei, mit Gips und Schwefelsalzen zu stark versetzt.

Lanceraux ist der Ansicht, daß ein Mensch 10 Jahre und noch länger täglich 3 Liter Wein trinken müsse, um an einer atrophischen Lebercirrhose mit Ascites zu erkranken. Kurzdauernder Weingenuß würde nur zu einer Verfettung der Leberepithelien führen.

Die Auffassung Lancerauxs, daß der Wein besonders schädlich sei für die Leber und als Hauptursache der Lebercirrhose angesehen werden müsse, hat sich in der französischen Humanmedizin bis in die neueste Zeit erhalten (Zit. nach Léobardy 1948).

Neuerdings wurde in Frankreich das Interesse den sog. Hybridenweinen zugewandt, die von Reben stammen, die aus einer Kreuzung zwischen amerikanischen und europäischen Reben hervorgegangen sind. Die sog. Hybridenreben werden seit Beginn dieses Jahrhunderts in verschiedenen Weinbauländern gezüchtet, um die physiologische Resistenz der amerikanischen Reben gegen Reblaus und Pilzkrankheiten mit der Weinqualität der europäischen Reben zu verbinden. (Der Anbau von Hybridenreben ist in Deutschland gesetzlich verboten; Weingesetz § 13).

Léobardy (1948) gibt an, bei Versuchspersonen beobachtet zu haben, daß wenige Minuten, bis zu 1 bis 2 Stunden nach Genuß von Amerikaner- oder Hybridenweinen in reichlichen, manchmal auch in minimalen Mengen in der Lebergegend schmerzhaft Beschwerden auftraten, die gegen die rechte Schulter oder die Intercostalräume ausstrahlen konnten. Gleiche Mengen französischen Edelweines hätten bei den Versuchspersonen keine Leberreaktion ausgelöst. Auch alle anderen alkoholreichen Getränke und eine 15proz. Äthylalkohollösung hätten keine Leberreaktion bewirkt. Die Ursache der Leberbeschwerden sieht Léobardy in einer lokalen Gefäßallergie (phénomène vasculaire d'allergie locale).

Léobardy vermutet, daß die physiologische Resistenz der Amerikaner- und Hybridenreben gegenüber Reblaus und Pilzkrankungen auf gewissen Stoffen beruht, die dann auch im Wein vorkommen und eine toxische Wirkung auf die Leber ausüben. Die Klärung der Frage, welches nun in der komplexen Lösung, die der Wein darstellt, die toxische Substanz ist, überläßt Léobardy den Chemikern und Biologen.

Auch Tierexperimente wurden durchgeführt, um die Wirkung des Weines auf die Leber experimentell zu erforschen. Diese erbrachten jedoch widerspruchsvolle Ergebnisse.

Die ersten Versuche machte Zénon Pupier (1888), der Weißwein, Rotwein, Absinth und Äthylalkohollösung an insgesamt 17 Hühner und 5 Kaninchen verabreichte. Pupier wählte Hühner aus zwei Gründen: einmal, da sie die Versuchsfüssigkeiten freiwillig tranken, zum anderen, da die Geflügelfettmast ergeben hätte, daß die Hühnerleber ein wahres Kulturmedium (?) sei. („L'engraissement des volailles a appris que leur foie est un vrai milieu de culture“).

Den Kaninchen wurden die Versuchsflüssigkeiten mit einer Pipette eingeflößt. Der Versuch mit Hühnern erstreckte sich über 10 Monate, der mit Kaninchen über 50 Tage.

Pupier gibt an, daß jedes der alkoholischen Getränke ganz charakteristische Leberveränderungen hervorgerufen hätte, sowohl bei den Hühnern als auch bei den Kaninchen. Die Schlüsse, die der Verfasser aus seinen Ergebnissen zieht, stützen sich jedoch auf die Leberveränderungen, die er bei Hühnern nach 10 Monaten Versuchsdauer beobachtete (Je 1 Tier pro Gruppe!).

„1. Weißwein wirkt sowohl auf das Parenchym als auch auf das Stroma: Er bewirkt eine Atrophie der Leberzellen, und erst sekundär kommt es zu einer Cirrhose (Parenchymatöse und interstitielle Hepatitis, wobei die erstere vorausgeht).

2. Rotwein wirkt nur auf das Parenchym: Er bewirkt eine Hypertrophie der Leberzellen, die durch Granulationen (?) und durch Fetttropfchen aufgetrieben werden (Degeneration, fettige Infiltration).

3. Absinth wirkt nur auf das Stroma: Er erzeugt eine interstitielle Hepatitis mit Neubildung von Bindegewebe, welches die Leberzellen zum Untergang bringt und eine Cirrhose verursacht (Von dieser Neubildung ist allerdings auf den beigefügten Tafeln nichts zu sehen).

4. Absoluter Alkohol wirkt nur auf das Stroma wie Absinth: Er verursacht eine herdförmige interstitielle Hepatitis mit mehr oder weniger ausgesprochener Atrophie der Leberzellen an diesen Stellen. Die cirrhotischen Veränderungen sind jedoch viel weniger stark ausgeprägt als beim Absinth“.

Laffitte (1892) experimentierte mit 34 Kaninchen. Die meisten davon erhielten ein Gemisch von Wein und Aethylalkohol zu gleichen Teilen, andere nur Wein oder Alkohol. Ein Tier bekam Absinth. Der Wein war ein billiger Wein, „wie ihn die Arbeiter trinken“. Er wurde in steigenden Dosen von 50 bis 250 ccm verabreicht. Während der ersten Versuchstage wurden die alkoholischen Flüssigkeiten mit der Schlundsonde verfüttert, späterhin mischte Laffitte die Versuchsflüssigkeiten unter die Nahrung. Die Versuchsdauer betrug bis zu 15 Monate. Ein Teil der Kaninchen wurde zu Beginn der Versuche durch falsche Sondierungstechnik getötet. Eine große Zahl starb kachektisch mit den Symptomen einer Gastroenteritis. Einige Tiere starben an einer akuten Alkoholintoxikation mit oder ohne intestinale Symptome. Die Tiere, welche am längsten lebten, erlagen der chronischen Intoxikation. Laffitte konnte bei allen Versuchsgruppen, gleich ob sie Wein, Alkohol oder Absinth erhielten, gleiche Leberveränderungen beobachten, Makroskopisch zeigten die Lebern eine leichte Volumenvergrößerung infolge Stauung, aber keine cirrhotischen Veränderungen.

Mikroskopisch waren stets eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Atrophie der Leberzellen und eine entsprechende Dilatation der Lebersinusoiden zu beobachten. Bei den höchsten Graden der Atrophie kam es zum Schwund der Leberzellen und zum Auftreten inselförmiger Nekrosen, in denen extravasale Blutzellen zu beobachten waren. Der Fettgehalt der Lebern war nicht vermehrt. Auch das Bindegewebsstroma zeigte keine Zunahme. Wenige Rundzellen, die im periportal Bindegewebe beobachtet werden konnten, waren in gleicher Stärke auch in den Kontrollebern vorhanden. Nur in wenigen Lebern seien die Rundzelleninfiltrate stärker ausgeprägt gewesen. Diese stärkeren Rundzelleninfiltrate will Laffitte stets zusammen mit Läsionen der Magenschleimhaut beobachtet haben und er führt sie auf Infektionen vom Magendarmkanal aus zurück.

Laffitte ist der Meinung, daß die nach Verabreichung von Wein, Absinth und Alkohollösung aufgetretenen gleichen Leberveränderungen durch den Alkohol hervorgerufen worden sind. Er sieht die Wirkung des Alkohols darin, daß er direkt auf die Leberzellen wirkt, welche er zur Atrophie bringt. Außerdem

schädige er die Kapillarwand und führe zum Auftreten punktförmiger Hämorrhagien. Das Bindegewebsstroma bleibe unberührt. Laffitte betrachtet seine Versuche als negativ in bezug auf Erzeugung einer experimentellen alkoholischen Lebercirrhose. Nach seiner Meinung soll die Lebercirrhose durch Infektion vom Magen-Darmkanal aus verursacht werden.

Auch Lanceraux (1910) führte Tierversuche durch, um seine Vermutung experimentell zu bestätigen, daß nicht der Alkohol cirrhoseerzeugend sei, sondern die dem Wein zugesetzten Substanzen Gips und Schwefel. Er mischte Kaninchen und Hunden Kaliumbisulfat unter die Nahrung. Nach 8 bis 12 Monaten Versuchsdauer hätten die Lebern der Versuchstiere die gleichen Veränderungen gezeigt, „wie die cirrhotischen Lebern der Weintrinker“ (Eine genaue Versuchs- und Leberbeschreibung fehlt).

Isobe (1914) prüfte die Angaben Lancerauxs an 80 Kaninchen und 7 Hunden nach. Einigen Tieren verabreichte er mit der Schlundsonde Aethylalkohol, anderen ein Gemisch von Aethyl- und Amylalkohol. Eine dritte Gruppe erhielt eine gesättigte, wässrige Lösung von Kaliumsulfat, während einer vierten Gruppe eine Kombination von Kaliumsulfat mit Alkohol einge-
floßt wurde.

Die Versuchsdauer betrug bei den Kaninchen bis zu 20 Monate, bei den Hunden bis zu 6½ Monate. Obwohl die Einzeldosen von Zeit zu Zeit verringert oder die Gaben einige Tage ausgesetzt wurden, gingen die Tiere oft zugrunde. Isobe kam zu folgenden Ergebnissen:

„1. Durch die intrastomachale Alkoholdarreicherung kann man ein frühes Stadium der Lebercirrhose experimentell erzeugen. Zunächst konstatiert man als einzigen Befund eine Hyperämie in verschiedenen Graden. Etwas später treten Rundzelleninfiltrate in zunehmendem Maße in der Glissonschen Kapsel auf und in weit fortgeschrittenem Stadium (20 Monate) entwickelt sich nach und nach junges Bindegewebe. Die Leberzellen, welche anfangs ganz intakt bleiben, gehen wohl erst sekundär infolge obiger Veränderungen zugrunde.

2. In den Lebern der mit Kaliumsulfat vergifteten Tiere fand ich Hyperämie in verschiedenem Grade und leichte Rundzelleninfiltrationen in der Capsula Glissoni, hingegen keine Wucherung des Bindegewebes. Die Leberzellen zeigten dabei nichts Pathologisches.

3. Die mit Kaliumsulfat und Alkohol vergifteten Tiere zeigten ganz dieselben Veränderungen wie die mit einfachem Alkohol behandelten (Siehe Punkt 1).“

Isobe ist der Meinung, daß sowohl der im Wein enthaltene Alkohol als auch der zugesetzte Schwefel eine Lebercirrhose erzeugen können, während Lanceraux dem Alkohol eine solche Wirkung abspricht.

Fragestellung

Aus dem Literaturstudium geht hervor, daß Wein als besonders schädlich für die Leber erachtet wird (Lanceraux 1910). Dabei wird sowohl dem im Wein enthaltenen Alkohol (Laffitte 1892, Isobe 1914) als auch nichtalkoholischen Substanzen des Weines (Lanceraux 1910, Isobe 1914, Léobardy 1948) eine leberschädigende Wirkung zugesprochen. Der Zweck meiner Untersuchungen ist, ob deutscher Edelwein im Tierversuch eine Leberschädigung erzeugt und wenn ja, ob diese durch den Alkohol oder durch sonstige im Wein enthaltene toxische Substanzen hervorgerufen wird.

Material, Technik und Versuchsanordnung

Der zu den Versuchen verwendete Weißwein (Haardter Herrenletten, Silvaner, durchgegoren, Jahrgang 1957) wurde von der Landes-Lehr- und Forschungsanstalt für Wein- und Gartenbau, Neustadt an der Weinstraße zur Verfügung

gestellt. Von der gleichen Anstalt wurde auch eine Analyse des Versuchsweines durchgeführt:

Alkohol 81,4 g/l = 10,3 Vol%
Gesamtsäure 7,0 g/l
Freie schweflige Säure 44 mg/l
Gesamte schweflige Säure 218 mg/l
Flüchtige Säure 0,66 g/l
Extrakt 26,2 g/l

(Herrn Direktor Dr. Ehrenhardt möchte ich für die Ueberlassung des Weines und die Ausführung der Analyse herzlich danken.)

Durch Vakuumdestillation von Wein (18 mm Hg, 37 Grad C) wurde der Alkohol vom Destillationsrückstand abgetrennt. Die Destillation des Weines wurde deshalb im Vakuum durchgeführt, da beim Siedepunkt des Aethylalkohols unter Normalbedingungen (760 mm Hg, 78,3 Grad C) eventuell die Gefahr besteht, daß es durch die hohe Temperatur zu einer Zersetzung der Substanzen des Rückstandes kommt. Durch die niedere Temperatur von 37 Grad C dürften die gelösten chemischen Substanzen des Weines keine Veränderungen erlitten haben.

Die Menge des abdestillierten Alkohol-Wassergemisches wurde dem Destillationsrückstand wieder in Form destillierten Wassers zugefügt, um die gleiche Konzentration der gelösten Substanzen zu erhalten wie vorher im Wein. (Dieser auf Weinkonzentration verdünnte Destillationsrückstand wird in der Folge kurz als „Destillationsrückstand“ bezeichnet.)

Auch das abdestillierte Alkohol-Wassergemisch, das eine wasserklare Farbe hatte, wurde mit destilliertem Wasser auf die Alkoholkonzentration des Weines verdünnt. (Diese auf Weinkonzentration verdünnte Alkohollösung wird in der Folge als „Weindestillat“ bezeichnet.) Durch getrennte Versuche mit Wein, Weindestillat und Destillationsrückstand wollte ich untersuchen, ob die eventuell durch den Wein zu erzeugende Leberschädigung durch den im Wein enthaltenen Alkohol oder durch sonstige nichtalkoholische, toxische Substanzen des Weines hervorgerufen wird.

Als Versuchstiere dienten 41 Albinoratten. Um Geschlechtsunterschiede auszuschalten, wurden nur männliche Ratten verwendet.

Die Versuchsfüssigkeiten wurden mit einer metallenen Schlundsonde verabreicht. Dreizehn Ratten erhielten Wein, 12 Ratten Weindestillat und 10 Ratten Destillationsrückstand. (Ursprünglich umfaßte jede Versuchsgruppe 10 Ratten. Da jedoch zu Beginn der Versuche durch falsche Sondierungstechnik einige Ausfälle auftraten, wurden aus der Kontrollgruppe 5 Ratten in den Versuch mit aufgenommen. Daher die unterschiedlichen Zahlen der Versuchsgruppen). Die tägliche Dosis betrug bei allen Versuchsgruppen bis zum 33. Versuchstag 5 Prozent des Körpergewichts. Diese Menge wurde auf zweimal verabreicht, und zwar morgens und abends je 2½ Prozent des Körpergewichts. Bei den Ratten, die nach dem 33. Versuchstag noch lebten, wurde die tägliche Dosis auf 7½ Prozent des Körpergewichts erhöht (morgens, mittags und abends je 2½ Prozent).

Es war geplant, die Versuchsdauer in allen Gruppen auf 45 Tage auszudehnen und in bestimmten Zeitabständen ein Tier aus jeder Gruppe zu töten. Dies erwies sich jedoch als nicht durchführbar, da die weitaus meisten Ratten im Verlaufe des Versuchs kränklich wurden und dann in extremis getötet werden mußten, um sie für die histologische Auswertung zu retten. Einige Tiere sind gestorben, andere wurden durch falsche Sondierungstechnik getötet. Insgesamt betrug die Versuchsdauer mit Wein 38 Tage, mit Weindestillat 26 Tage und mit Destillationsrückstand 45 Tage.

Um den Einfluß der bei der hohen Dosierung vermehrten Flüssigkeitsdurchströmung auf die Leber zu prüfen, wurde einer Kontrollgruppe von 3 Ratten

Trinkwasser sondiert in einer täglichen Dosis von $7\frac{1}{2}$ Prozent des Körpergewichts (morgens, mittags und abends je $2\frac{1}{2}$ Prozent). Der Versuch dauerte 9 Tage. Drei weitere Kontrollratten erhielten Nahrung, wurden aber nicht sondiert. Die Nahrung bestand aus einer Ratten-Standardkost (Firma Latz, Spezialfutterfabrik, Euskirchen/Rhld.) und Trinkwasser ad libitum. Dieses, in Würfelform gelieferte Rattenfutter wird von den Herstellern als adäquat erachtet. Vor Beginn des Versuches, dann alle paar Tage und vor der Tötung, bzw. nach dem Exitus spontaneus wurden die Ratten gewogen. Nach der Tötung wurden die Lebern so rasch wie möglich herausgenommen und immer der gleiche Lappen (Lobus sinister lateralis: Hoffmann 1956) mit einer Rasierklinge vorsichtig geteilt und dann fixiert. Auch die Lebern der spontan gestorbenen Ratten wurden histologisch untersucht, jedoch wurden postmortale Veränderungen berücksichtigt. Außerdem wurde bei kranken oder gestorbenen Tieren nach der Krankheits- bzw. Todesursache gesucht.

Die Fixierung der Leberstückchen erfolgte in 10prozentigem Formalin für Gefrierschnitte und in Carnoyscher Flüssigkeit für die Paraffineinbettung nach der üblichen Methode.

Die Schnittdicke der Lebern betrug bei Gefrierschnitten 15 Mikron, bei Paraffinschnitten 8 Mikron.

Folgende Färbungen, bzw. Farbreaktionen wurden ausgeführt:

1. Hämalalaun-Eosinfärbung (Romeis § 659).
2. Bauersche Reaktion zur Darstellung von Glykogen (Romeis § 1104). Die Herstellung der fuchsin-schwefligen Säure erfolgte nach W. Graumann (Lipp 1954).
3. Fettfärbung in Gefrierschnitten mit Scharlachrot (Romeis § 1046) und Sudanschwartz B (Romeis § 1050).
4. Gallocyanin-Chromalaunfärbung zur Darstellung der Nucleinsäuren. (Lagerstedt 1946, Pearse 1954). Der pH-Wert der Farblösung war 1,64. Von sämtlichen Lebern wurden Kontrollschnitte angefertigt, die zuerst mit Ribonuclease behandelt (1 mg/ml, 2 Stunden bei 37 Grad C, Pearse 1954) und anschließend mit Gallocyanin-Chromalaun gefärbt wurden (Ribonuclease, 5x cryst., salt and protease-free, ex bovine pancreas. Sigma, Chemical Company, St. Louis, Missouri, USA).

Die Versuchsdauer, das Anfangs- und Endgewicht, die Todesart, der Sektionsbefund und der mikroskopische Leberbefund einer jeden Ratte wurden tabellarisch zusammengefaßt. Die Angaben der Tabelle liegen der folgenden Besprechung zugrunde.

Das Verhalten der Tiere

Nach Verabreichung von Wein machte sich nach 5 bis 10 Minuten die Alkoholkwirkung bemerkbar. Die Ratten wurden somnolent und legten sich meist für die Dauer von 2 bis 3 Stunden in eine Ecke des Käfigs. Ein Coma alcoholicum trat jedoch niemals auf. Wenn man die Ratten störte, bewegten sie sich in einem schleppenden Gang langsam fort. Wenn nach durchschnittlich 12 Stunden die nächste Sondierung erfolgte, waren die Tiere wieder munterer, wirkten aber gegenüber den Kontrolltieren etwas apathisch.

Nach Verabreichung von Weindestillat war ein gleiches Verhalten zu beobachten, da der Alkoholgehalt derselbe war wie im Wein.

Die Ratten, welche Destillationsrückstand oder Trinkwasser erhielten, zeigten nach der Sondierung kein besonderes Verhalten, wirkten aber nicht so lebhaft wie die Kontrolltiere.

In sämtlichen Versuchsgruppen wurden nach verschieden langer Versuchsdauer die meisten Tiere kränklich und verloren an Gewicht, z. T. so stark, daß sie kachektisch wurden. Dies auf eine eventuelle toxische Wirkung der verabreich-

ten Substanzen zu beziehen, war mir nicht möglich. Wie die Sektion ergab, mußte ich das Kränklichwerden hauptsächlich auf die Schlundsondierung mit ihren Folgen zurückführen.

Nicht alle Ratten ließen sich gut sondieren, vor allem zu Beginn der Versuche und auch viele, die sich an die Schlundsonde gewöhnt hatten, wurden bei der häufigen Zahl der Sondierungen mit der Zeit sensibel und wehrten sich. Trotz größter Vorsicht kam es, vor allem bei plötzlichen Abwehrbewegungen, zu Oesophagusverletzungen oder manchmal zur Schädigung der ösophagusversorgenden Gefäße, was zum Auftreten von Blutungen ins Mediastinum führte. Wesentlich häufiger als eine mechanische Verletzung erfolgte eine Aspiration von Flüssigkeit in die Lungen. Während eine starke Aspiration des alsbaldigen Tod der Ratte zur Folge hatte (in der Tabelle als Aspirationstod bezeichnet), blieb eine geringe Aspiration zunächst unbemerkt, aber sie führte zum Auftreten einer Aspirationspneumonie mit oder ohne Erguß im Pleuraraum, die bei 22 der insgesamt 38 sondierten Ratten bei der Sektion gefunden wurde.

Das Kränklichwerden der Ratten war verbunden mit einer Verminderung oder völligen Einstellung der Nahrungsaufnahme, was meist innerhalb weniger Tage zu einem starken Gewichtsverlust führte.

In jeder Gruppe konnte beobachtet werden, daß diejenigen Ratten, die sich gut sondieren ließen, an Gewicht zunahmen wie die Kontrolltiere und erst nachdem sie kränklich wurden, erfolgte ein meist rapider Gewichtsverlust. Aus diesen Gründen habe ich auf die Darstellung vergleichender Gewichtskurven verzichtet, da diese doch nur ungenau gewesen wären, und in der Tabelle bei jedem Tier das Anfangs- und Endgewicht angegeben. Der bei vielen Ratten vorhergegangene Gewichtsanstieg ist leider daraus nicht zu sehen.

Planmäßig getötet wurden, außer den Kontrolltieren (Ratten Nr. 1 bis 3), nur die Ratten Nr. 37 (29. Versuchstag) und 38 (45. Versuchstag), die beide Destillationsrückstand erhielten. Diese beiden Ratten ließen sich bis zum Schluß ausgezeichnet sondieren. Sie waren immer gesund und nahmen an Gewicht zu. Ihre Lebern wiesen keinen Unterschied auf gegenüber den Lebern der gleichzeitig (!) getöteten Kontrolltiere. Sämtliche anderen Ratten aller Versuchsgruppen wurden entweder bei der Sondierung getötet oder sie wurden kränklich und dann decapitiert oder sie sind gestorben. Die Lebern aller dieser Tiere ließen gegenüber den Kontrollebern Veränderungen erkennen. Da aus der Humanpathologie bekannt ist, daß das Leberbild sehr von dem Allgemeinzustand beeinflußt wird, insbesondere von Krankheiten, müssen bei der Beurteilung der Leberbefunde die Veränderungen berücksichtigt werden, die auf die Folgen der Schlundsondierung zurückzuführen sind.

BESPRECHUNG DER LEBERBEFUNDE

A. Die Lebern der Kontrollratten

Mikroskopisch bieten die Lebern der unbehandelten Kontrollratten das gleiche Bild: Bei Hämalan-Eosinfärbung ist der Läppchenaufbau gut erkennbar. Die Leberzellen sind voluminös und ihre Zellgrenzen deutlich sichtbar. Das Grundplasma hat eine wabige Struktur, wie es für die normale Leberzelle typisch ist (Pfuhl 1932). Die Kerne der Leberzellen sind relativ groß, rund, mit einer scharf konturierten Kernmembran und 1 bis 3 Nukleolen. Manche Leberzellen enthalten 2 Kerne. Auch unterschiedliche Kerngrößen sind zu beobachten. Die Sinusoide sind eng und manchmal kaum sichtbar. Die Endothelzellen mit ihrem länglichen, sehr chromatinreichen Kern und die v. Kupfferschen Sternzellen sind deutlich unterscheidbar. Das Endothel liegt den Leberzellen dicht an. Sog. Dissesche Räume sind nicht zu erkennen. In den periportal Feldern ist die sog. Trias (A. und V. interlobu-

laris und der Ductus biliferus) umgeben von wenig, lockerem Bindegewebe, das sich nur auf das periportale Feld beschränkt und sich nicht in die Interlobularspalten hinein fortsetzt. In einer Kontrolleber sind in einigen periportalen Feldern kleine Ansammlungen lymphoider Rundzellen zu beobachten. Mit der Bauerschen Reaktion ist Glykogen in sehr reichlicher Menge in sämtlichen Leberzellen nachweisbar. Innerhalb der Leberzellen liegt das Glykogen in scholliger Form (nach Carnoy-Fixierung!) in den Waben des Grundplasmas.

Mit Scharlachrot und Sudanschwarz B ist Fett in geringer Menge nachweisbar. Nur wenige Leberzellen diffus im Läppchen verstreut oder in der Läppchenperipherie enthalten fein- bis mitteltropfiges Fett, perivascular oder diffusozellulär in den Zellen abgelagert.

Mit Gallocyanin-Chromalaun sind im Grundplasma sämtlicher Leberzellen grobe Granula (nach Carnoy-Fixierung!) in reicher Menge anfärbbar, die manchmal perinucleär liegen, meistens aber im Grundplasma diffus verteilt sind. Da diese Granula nach vorheriger Einwirkung von Ribonuclease in den Kontrollpräparaten total verschwunden sind, dürften sie Ribonucleinsäuren enthalten.

B. Die Lebern der Versuchsratten

Da nach Verabreichung von Wein, Weindestillat, Destillationsrückstand und Trinkwasser weitgehend gleiche Leberveränderungen zu beobachten waren, kann eine gemeinsame Besprechung erfolgen.

a. Makroskopische Leberveränderungen

Während die Kontrollebern eine hellbraune Farbe hatten, war sowohl nach Verabreichung von Wein als auch von Weindestillat, Destillationsrückstand und Trinkwasser bei einer unterschiedlichen Anzahl der Lebern eine Verfärbung nach dunkelbraun zu beobachten (Siehe Tabelle). Diese Verfärbung ist jedoch nicht als pathologisch zu bewerten, vielmehr ist sie auf einen vermehrten Blutgehalt der Lebern zurückzuführen, der durch die Todesart der Tiere bedingt ist.

Bei sämtlichen decapitierten und ausgebluteten Ratten aller Versuchsgruppen hatten die Lebern eine hellbraune Farbe wie die Kontrollebern, während die bei der Sondierung getöteten oder spontan gestorbenen und nicht ausgebluteten Ratten stets eine dunkelbraune Verfärbung der Lebern aufwiesen. Sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch ließen die Lebern der nicht ausgebluteten Ratten gegenüber den ausgebluteten einen deutlich vermehrten Blutgehalt erkennen. Daß ein stärker bluthaltiges Organ eine dunklere Farbe hat als ein minderdurchblutetes, ist bekannt. Demnach müßte auch die dunkelbraune Farbe als die intra vitam normale Leberfarbe angesprochen werden.

Sonstige makroskopische Leberveränderungen konnten nicht beobachtet werden.

b. Mikroskopische Leberveränderungen

1. Glykogen

Eger und seine Mitarbeiter (1948, 1952) sehen in der Störung des Glykogenauf- und -abbaues den histologisch feinsten, sichtbaren Indikator einer Störung der Leberfunktion. Sie betrachten die Menge des abgelagerten Glykogens als Ausdruck des Bedarfs und Angebotes an Zucker, die Form der Ablagerung innerhalb des Leberläppchens als Ausdruck einer normalen oder gestörten Funktion. Sie teilen das Leberläppchen in ein zentrales und ein peripheres Funktionsfeld ein. Normalerweise sei das zentrale Feld der stoffwechselaktive Ort wo Glykogen gebildet wird. Der Läppchenperipherie falle

eine Ausgleichs- und Speicherfunktion zu bei erhöhtem Angebot an Zucker. Eine läppchenzentrale oder diffuse Glykogenablagerung besage, daß eine gesunde Leber vorliege. Bei toxischer Leberschädigung sei die Glykogenbildung in dem zentralen Funktionsfeld gestört, die Läppchenperipherie übernehme die Glykogensynthese und es resultiere eine rein periphere Glykogenablagerung als Zeichen einer funktionellen Parenchymschädigung.

Bei meinen Versuchen war nach Verabreichung von Wein in hoher Dosis an 13 Ratten über eine Dauer von insgesamt 38 Tagen in allen Lebern eine meist starke Glykogenverminderung gegenüber den Kontrolllebern vorhanden, die bei einigen bis zum völligen Glykogenschwund führte. Wenn mit der Bauerschen Reaktion Glykogen nachgewiesen werden konnte, was in 10 Lebern der Fall war, so war dies stets, auch nach längerer Versuchsdauer, läppchenzentral oder diffus abgelagert. Dies bedeutet nach Eger, daß unter Weineinwirkung die Glykogensynthese in dem zentralen Funktionsfeld nicht gestört war. Da keine läppchenperiphere Glykogenablagerung auftrat, ist also nach Eger der Schluß zulässig, daß der Versuchswein trotz hoher Dosierung die Rattenlebern nicht funktionell geschädigt hat.

Auch nach Verabreichung von Weindestillat und Destillationsrückstand war das Glykogen in den Lebern meist quantitativ stark vermindert, aber stets läppchenzentral oder diffus abgelagert. Aus diesen Experimenten kann nach Eger geschlossen werden, daß weder der im Wein enthaltene Alkohol, noch sonstige nichtalkoholische Substanzen des Weines eine funktionelle Parenchymschädigung bewirkten, wie es aus dem Ergebnis nach Verabreichung von Wein zu erwarten war.

Da unter der Wirkung von Wein, Weindestillat und Destillationsrückstand die Glykogenbildung in den zentralen Funktionsfeldern nicht gestört war, ist die in allen Versuchsgruppen in den meisten Lebern aufgetretene quantitative Glykogenverminderung nicht auf die Wirkung der verabreichten Substanzen, sondern auf eine verminderte Aufnahme von Nahrung oder/und auf einen Mehrbedarf an Energien zurückzuführen.

Eger (1952) betont, daß bei der Beurteilung des Leberglykogens der postmortale Abbau die Bewertung beeinträchtigen könne, aber auch ein erhöhter Bedarf intra vitam in Betracht gezogen werden müsse, der eine nennenswerte Glykogenablagerung in der Leber überhaupt nicht zuließe, ohne daß dabei eine Schädigung des Organs vorläge. Der postmortale Glykogenabbau, der früher wohl überschätzt wurde (Eger und Ottensmeier 1952, Kettler 1958), hat bei meinen Untersuchungen keine wesentliche Rolle gespielt, da die weitaus meisten Lebern lebensfrisch fixiert wurden. Nur bei einigen spontan gestorbenen Ratten erfolgte die Fixation der Lebern erst Stunden nach dem Tode. In diesen Lebern konnte allerdings meistens kein Glykogen nachgewiesen werden, was jedoch offenläßt, ob die Lebern überhaupt histologisch nachweisbare Glykogenmengen enthielten, da manchmal auch in sofort fixierten Lebern aller Gruppen kein Glykogen nachweisbar war. Dafür muß aber bei vielen Ratten ein erhöhter Bedarf an Brennstoffmaterial intra vitam angenommen werden, da 22 der 38 sondierten Ratten an Aspirationspneumonie erkrankten. Aus dem menschlichen Sektionsmaterial ist bekannt, daß bei den verschiedensten Krankheiten stets sehr rasch ein Glykogenschwund einsetzt.

Aber nicht nur ein vermehrter Bedarf in der Peripherie, sondern vor allem eine Verminderung der Nahrungsaufnahme muß für die Reduktion des Leberglykogens verantwortlich gemacht werden, da fast sämtliche Ratten aller Versuchsgruppen meist stark an Gewicht verloren hatten. Eine Glykogenverminderung konnte nur bei den Ratten beobachtet werden, die einen Gewichtsverlust erlitten hatten. Bei den Ratten, die einen Gewichtsanstieg zeigten, war kein Unterschied der Glykogenmenge gegenüber den Kontrolllebern feststellbar (Ratten Nr. 37 und 38). Aus Hungerversuchen ist aber

bekannt, daß sehr rasch und zuerst das Leberglykogen verbraucht wird (Reiß und Schwach 1926).

Während die quantitative Glykogenmenge der Lebern meines Erachtens keine Rückschlüsse auf die verabreichten Substanzen erlaubt, kann ich jedoch aus der stets vorhandenen läppchenzentralen oder diffusen Glykogenablagerung nach Verabreichung von Wein, Weindestillat und Destillationsrückstand darauf schließen, daß die Substanzen das Leberparenchym funktionell nicht geschädigt haben.

2. Fett

Sowohl nach Verabreichung von Wein als auch von Weindestillat, Destillationsrückstand und Trinkwasser war in einer unterschiedlichen Anzahl der Lebern einer jeden Gruppe (Wein: 7 von 13, Weindestillat: 10 von 12, Destillationsrückstand: 5 von 10, Trinkwasser: 2 von 3) zu verschiedenen Versuchszeiten eine fein- bis mitteltropfige, fettige Infiltration wechselnden Grades vorhanden, die in ihrer Stärke keine Gruppenunterschiede erkennen ließ. Die Abb. 1, 2 und 3 zeigen aus jeder Gruppe (außer Trinkwassergruppe) die Leber mit der stärksten fettigen Infiltration. In fast sämtlichen fettig infiltrierten Lebern aller Gruppen war die Fettablagerung läppchenperipher oder diffus mit Betonung der Ablagerung in der Läppchenperipherie. Nur bei Ratte Nr. 29, die 3 Tage Destillationsrückstand erhielt, bestand eine rein zentrale, feintropfige Verfettung (Abb. 8). Die Ablagerung der Fett-Tröpfchen innerhalb der

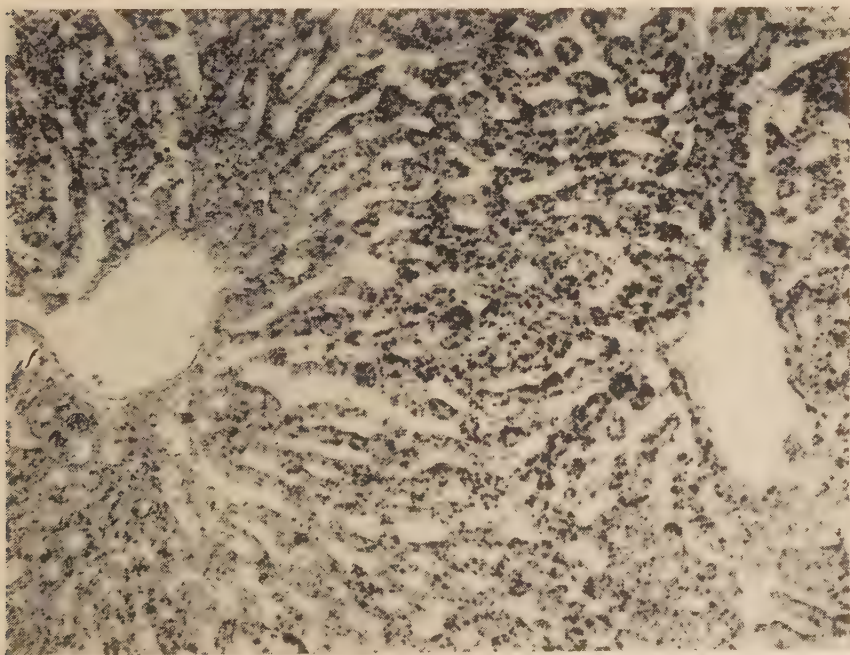


Abb. 1: Rattenleber nach 15tägiger Verabreichung von Wein-Diffuse. Fettige Infiltration mit peripherer Betonung. Gefrierschnitt Sudanschwarz B, Vergr.: 160 : 1



Abb. 2: Rattenleber nach 23tägiger Verabreichung von Weindestillat. Diffuse fettige Infiltration mit peripherer Betonung. Gefrierschnitt, Sudanschwarz B, Vergr.: 160 : 1

Leberzellen war immer perivaskulär oder bei großer Tröpfchenzahl diffusozellulär.

Ueber die Formen der Leberverfettung und ihre Ursachen gehen in der Literatur die Meinungen weit auseinander. Sachs (1940) unterscheidet neben einer zentralen, peribiliären und fleckförmigen (normalen) Verfettung, im wesentlichen eine zentrale, perivaskuläre (hypoxämische) und eine periphere, perivaskuläre (toxische) Verfettung. Eger (1948) lehnt die Verfettungstypen von Sachs ab. Er betrachtet die Verfettung des Leberläppchens und ihre Form als allein abhängig vom Fettangebot aus der Peripherie und der Fettverarbeitung durch das von ihm beschriebene zentrale und periphere Funktionsfeld des Leberläppchens. Eger unterscheidet eine zentrale, peribiliäre (normale) Verfettung von einer zentralen, perivaskulären (hypoxämischen oder toxischen) Verfettung. Die periphere, perivaskuläre Verfettung betrachtet Eger als Speicherungsform bei erhöhtem Angebot aus der Peripherie und nicht als toxisch bedingt.

Nach Sachs müßte die in sämtlichen Gruppen meist vorhandene periphere perivaskuläre Verfettung toxisch verursacht sein, während Eger sie als Speicherungsphase des von der Peripherie eingeschwemmten Fettes deutet. Die in einer Leber (Destillationsrückstand: 3. Versuchstag) vorhandene zentrale perivaskuläre Verfettung wäre nach Eger auf Giftwirkung, oder nach Sachs und Eger auf eine Hypoxämie zurückzuführen.

Wenn die nach Verabreichung von Wein in zahlreichen Lebern aufgetretene fettige Infiltration toxisch bedingt wäre, dann müßten sowohl der im Wein

enthaltene Alkohol als auch sonstige im Wein gelöste Substanzen toxisch gewirkt haben, da sowohl nach Verabfolgung von Weindestillat als auch von Destillationsrückstand eine fettige Infiltration der Lebern auftrat, die sich in der Stärke nicht voneinander unterschied. Eine gleiche Toxizität wie dem Wein müßte dann aber auch dem Trinkwasser zugesprochen werden, da in dieser Gruppe ebenfalls eine fettige Infiltration der Läppchenperipherie zu beobachten war (Ratten Nr. 39 und 40).

Den fettig infiltrierten Lebern stehen aber in jeder Versuchsgruppe eine unterschiedliche Anzahl von Lebern gegenüber, die auch nach längerer Versuchsdauer einen normalen Fettgehalt aufwiesen. In einer Leber war sogar trotz sechstägiger kontinuierlicher Weinzuluhr kein tropfiges Fett nachweisbar (Ratte Nr. 8).

Dieser Umstand läßt daran denken, ob die meist periphere, perivaskuläre Verfettung nicht doch nach Eger durch ein erhöhtes Angebot von Fett entstanden ist. Allgemein ist bekannt, daß im Hungerzustand sehr rasch eine Leberverfettung auftritt (Hungerfettleber, kachektische Fettleber: Kettler 1958) durch Fettmobilisation in den Depots und Einschwemmung des Fettes mit dem Blut in die Leber. Entsprechend dem Durchstrom des Kapillarblutes von der Peripherie zum Zentrum des Leberläppchens erfolgt vorwiegend in der Läppchenperipherie eine tropfige Fettspeicherung, hauptsächlich von Neutralfetten (Büchner 1955).

Schlicht (1955) sah bei Mäusen im absoluten Hungerzustand innerhalb weniger Stunden eine Leberverfettung auftreten, wobei der Höhepunkt nach



Abb. 3: Rattenleber nach 24tägiger Verabreichung von Weindestillationsrückstand. Diffuse fettige Infiltration mit peripherer Betonung. Gefrierschnitt, Sudanschwarz B, Vergr.: 120 : 1

10 bis 30 Stunden erreicht war. Die Verfettung war vorwiegend diffus oder peripher mit einer perivaskulären oder diffusozellulären Ablagerung der Fett-Tröpfchen innerhalb der Leberzellen. Auffallend sei in den ersten 24 Stunden „gar nicht selten“ eine zentrale, auch perivaskuläre Lokalisation des Fettes aufzutreten. Nach ungefähr 2 Tagen waren die Lebern fettfrei. Nach 60 bis 80 Stunden war wieder eine leichte bis mittlere Verfettung zu beobachten. Bei meinen Versuchen verloren fast sämtliche Ratten aller Gruppen meist stark an Gewicht, was auf einen relativen oder absoluten Hungerzustand schließen läßt. Daß es bei der Gewichtsabnahme zu einer Mobilisation der Fettdepots kam, ist selbstverständlich. Da eine fettige Infiltration nur bei Ratten zu beobachten war, die an Gewicht verloren hatten, ist meines Erachtens die nach Verabreichung von Wein, Weindestillat, Destillatsrückstand und Trinkwasser gleichstark aufgetretene, hauptsächlich läppchenperiphere Verfettung nicht toxisch bedingt (Sachs 1940), sondern nach Eger (1948) auf eine Einschwemmung von Fett aus den mobilisierten Fettdepots zurückzuführen.

Aber auch die einmal vorhandene zentrale, perivaskuläre Verfettung (Ratte Nr 29) könnte auf diese Weise ihre Erklärung finden, da Schlicht (1955) sie bei hungernden Mäusen „gar nicht selten“ sah. Da in dieser Leber aber nekrotische Leberzellen in zentraler Lage vorhanden sind, spricht dies doch für das Vorliegen einer zentralen toxischen oder hypoxämischen (siehe unten) Verfettung.

Durch die Wahrscheinlichkeit der Einschwemmung von Fett aus den Depots in die Leber wird es auch verständlich, warum in den verschiedenen Gruppen zu den verschiedensten Versuchszeiten ein Teil der Lebern verfettet war, während die übrigen Lebern einen normalen Fettgehalt aufwiesen oder sogar kein Fett enthielten (Ratte Nr. 8). Eine Hungerleber ist nur in einem bestimmten Stadium fettreich (Schlicht 1955). Es dürfte bei den abmagern den Ratten von dem Stadium der Fettmobilisation abgehangen haben, ob die Lebern fettreich oder fettarm waren. Als Beweis für meine Annahme, daß die meist periphere, perivaskuläre Verfettung aller Gruppen durch eine Einschwemmung von Fett aus den Depots zustande gekommen ist, kann gelten, daß bei den Ratten, die an Gewicht zugenommen hatten, der Fettgehalt der Lebern immer normal war (Ratten Nr. 37 und 38).

Zu erörtern bleibt noch die Frage, welche Rolle der Alkohol bei meinen Versuchen mit Wein und Weindestillat in bezug auf den Fettstoffwechsel der Lebern gespielt hat. Die Experimente von Klatskin, Gewin und Krehl (1951) haben ergeben, daß bei eiweißreicher Diät der Alkohol in der Rattenleber keine Verfettung bewirkt. Nur bei eiweißarmer Ernährung war nach Alkoholfütterung der Fettgehalt der Lebern höher als bei der isokalorisch ernährten Kontrollgruppe. Die Verfasser vermuten, daß der Alkohol eine direkte, toxische Wirkung auf den Mechanismus des Fettransports ausüben kann, aber nur bei einem Mangel an lipotropen Substanzen, während bei eiweißreicher Ernährung die spezifische, hemmende Wirkung des Alkohols auf den Fettumsatz durch die lipotropen Faktoren unterdrückt wird.

Wenn die nach Verabreichung von Wein und Weindestillat bei einem Teil der Lebern aufgetretene fettige Infiltration auf die Alkoholwirkung zurückzuführen wäre, dann hätte nach Klatskin und seinen Mitarbeitern bei diesen Ratten ein Cholinmangel bestehen müssen, der die toxische Wirkung des Alkohols auf den Fettstoffwechsel ermöglichte. Dies dürfte jedoch ausgeschlossen sein, da durch die hochwertige, eiweißreiche Rattenstandardkost (21,19 Prozent Rohprotein. Die Analysendaten wurden mir von der Firma Latz freundlicherweise zur Verfügung gestellt.) wohl ein Cholinmangel verhindert worden ist, selbst wenn die Ratten weniger fraßen. Außerdem war bei meinen Versuchen auch nach Verabreichung nichtalkoholischer Flüssigkeiten (Destillationsrückstand, Trinkwasser) eine gleichstarke fettige Infiltration zu beobachten.

Auch diese Ueberlegung spricht dafür, daß die nach Verabreichung alkoholischer (Wein, Weindestillat) und nichtalkoholischer (Destillationsrückstand, Trinkwasser) Flüssigkeiten gleichstark aufgetretene fettige Infiltration auf eine Einschwemmung von Fett aus den mobilisierten Fettdepots zurückzuführen ist. Daß Cholin das Auftreten einer Hungerfettleber nicht verhindern kann, konnten Kettler und Kietzm ann (1954) experimentell beweisen. Dies ist auch verständlich, da Cholin nur den Abtransport von Fett aus der Leberzelle besorgt, nicht aber bei vermehrtem Angebot die Aufnahme von Fett in die Leberzelle verhindern kann.

Als ein weiteres Zeichen, daß bei meinen Versuchen mit Wein und Weindestillat der Alkohol die Rattenlebern nicht geschädigt hat, kann gelten, daß keine zentrale, perivaskuläre Verfettung auftrat, die zusammen mit einer läppchenperipheren Glykogenablagerung von Eger als Zeichen einer funktionellen Leberschädigung angesehen wird.

Erwähnen möchte ich noch, daß in allen Gruppen zwischen Glykogen und Fett häufig ein Antagonismus zu beobachten war. Fettreiche Lebern waren in der Regel glykogenarm oder glykogenfrei, während umgekehrt glykogenarme Lebern nicht immer fettreich waren.

3. Ribonucleoproteide

Die Ribonucleoproteide (RNP), die nach Caspersson (1941) und Brachet (1941) die Eiweißbildung im Cytoplasma induzieren, waren nach Verabreichung von Wein, Weindestillat, Destillationsrückstand und Trinkwasser in den meisten Lebern in reichlicher Menge und grober Granulierung (nach Carnoy-Fixierung!) im Cytoplasma der Leberzellen ausgebildet, so daß kein Unterschied gegenüber den Kontrollebern feststellbar war. Dies kann als ein weiteres Zeichen dafür verwertet werden, daß diese Lebern nicht geschädigt waren. Stowell und Lee (1950) beobachteten bei Mäusen nach Tetrachlorkohlenstoffvergiftung eine Verminderung der Pyroninophilie der centrolobulären Leberzellen als erstes Zeichen einer Zellschädigung.

Ein totaler Schwund der RNP bestand in nekrotischen Leberzellen (Destillationsrückstand: Ratte Nr. 29, Trinkwasser: Ratte Nr. 41). Daß nekrotische Leberzellen keine RNP mehr enthalten, ist bekannt (Altm ann 1955).

In allen drei Gruppen war bei einigen Lebern in den Leberzellen der zentralen Läppchenzonen eine mehr oder weniger starke Verminderung der RNP zu beobachten, die mit einer Verfeinerung der Granulierung bis zur staubförmigen Ablagerung im Zellplasma einherging. (Wein: Ratten Nr. 12 und 13, Weindestillat: Ratten Nr. 18, 24 und 27, Destillationsrückstand: Ratten Nr. 29, 32, 33 und 34). In allen diesen Lebern bestand außerdem eine zentrale, vakuolige Umwandlung des Cytoplasmas. Je stärker diese ausgeprägt war, um so mehr waren die RNP in den vakuolisierten Leberzellen vermindert. Daß die vakuolige Degeneration des Cytoplasmas mit einer Verminderung der RNP einhergeht, ist bekannt (Altm ann 1957) und konnte auch elektronenmikroskopisch beobachtet werden (Mölb ert 1956, Mölb ert und Guerriore 1957). Auf die Ursache der RNP-Verminderung bei vacuoliger Umwandlung des Cytoplasmas wird weiter unten eingegangen.

Bei einigen Lebern jeder Gruppe bestand eine läppchenperiphere oder diffuse Verminderung der RNP. (Wein: Ratten Nr. 11, 14, 16, Weindestillat: Ratten Nr. 17, 23, 25, Destillationsrückstand: Ratten Nr. 35 und 36). Dies waren meistens glykogenfreie und fettreiche Lebern, die von Ratten stammten, die meist stark an Gewicht verloren hatten. Da meines Erachtens der Glykogenverlust und die Verfettung der Lebern auf einen Hungerzustand der Ratten zurückzuführen sind, der ja durch den starken Gewichtsverlust zu vermuten ist, so ist auch die läppchenperiphere oder diffuse Verminderung der RNP auf gleiche Weise

erklärbar. Nach Campbell und Kosterlitz (1950) wird der RNP-Gehalt der Leberzellen prinzipiell durch die Menge des mit der Nahrung aufgenommenen Proteins bestimmt. Lagerstedt (1949) konnte bei Ratten im absoluten Hungerzustand beobachten, daß von der Läppchenperipherie zum Zentrum hin eine Verminderung der RNP erfolgt.

4. Atrophie der Leberzellen

Pupier (1888) behauptet auf Grund seiner Befunde in Hühnerlebern, daß Weißwein eine Atrophie der Leberzellen bewirke (siehe Seite 2). Laffitte (1892) konnte nach Verabreichung von Wein, Alkohol und Absinth an Kaninchen immer nur „eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Atrophie der Leberzellen“ beobachten, die er auf eine direkte Alkoholwirkung auf die Leberzellen zurückführte (siehe Seite 2).

Auch bei meinen Versuchen war nach Verabreichung von Weißwein in hoher Dosis in sämtlichen 13 Rattenlebern eine mehr oder weniger stark ausgeprägte

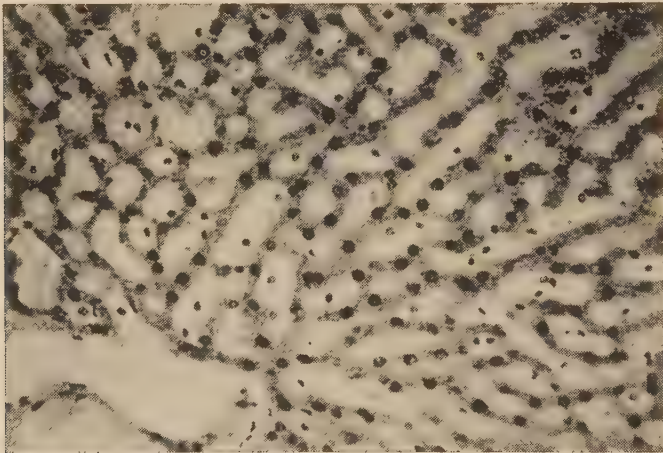


Abb. 4: Rattenleber nach 9tägiger Verabreichung von Wein. Starke Atrophie der Leberzellen. Dilatierte Sinusoide und deutlich ausgebildete DISSE'sche Räume. Paraffinschnitt, Hämalaun-Eosin, Vergr.: 140 : 1

Atrophie der Leberzellen vorhanden (Abb. 4). Diese Atrophie der Leberzellen jedoch auf eine direkte Wirkung des Weißweins (Pupier) oder des darin enthaltenen Alkohols (Laffitte) zurückzuführen, war mir nicht möglich. Sowohl nach Verabreichung von Weindestillat, als auch von Destillationsrückstand und Trinkwasser war eine gleichstarke Atrophie der Leberzellen zu beobachten, so daß keine Gruppenunterschiede bestanden.

Die Atrophie der Leberzellen in allen Versuchsgruppen ist m. E. auf eine Verminderung oder Schwund von Glykogen und bei spontan gestorbenen Ratten außerdem auf eine zusätzliche postmortale Schrumpfung der Leberzellen zurückzuführen.

Die Größe und das Aussehen einer Leberzelle hängen bekanntlich ab von ihrem Gehalt an Speichersubstanzen, vor allem Glykogen und Fett (Pfuhl

1932). In den sehr glykogenreichen und fettarmen Lebern der Kontroll- und Versuchstiere waren die Leberzellen voluminös und hatten ein pflanzenzellähnliches Aussehen. Das Protoplasma hatte eine, für die normale Leberzelle typische Netz- oder Wabenstruktur (Pfuhl 1932). Mit zunehmender Glykogenverminderung in den Versuchslebern aller Gruppen ging eine Atrophie der Leberzellen einher, die zu einer Verschmälerung der Leberzellbalken führte. Das Protoplasma der glykogenarmen oder glykogenfreien Leberzellen hatte keine Wabenstruktur mehr, sondern war dicht gelagert, so daß die Leberzellen klein und dunkel erschienen. Die unterschiedliche fettige Infiltration der Leberzellen bewirkte wieder eine Zellvergrößerung und eine Vakuolisierung des Cytoplasmas. Die stärkste Atrophie der Leberzellen war jedoch in allen Gruppen bei den Ratten zu beobachten, die spontan gestorben waren und deren Lebern erst Stunden nach dem Tode fixiert wurden. In diesen Lebern war meistens bereits eine postmortale Schrumpfung der Leberzellen (Eger 1948) ausgeprägt, welche zur Abhebung von den Kapillarwänden und zum Auftreten sogenannter Dissescher Räume führte, die in den lebensfrisch fixierten Lebern nicht beobachtet werden konnten (Abb. 4).

Pupier und Laffitte haben bei der histologischen Auswertung das Leberglykogen nicht berücksichtigt. Dieser Umstand beeinträchtigt wesentlich ihre Ergebnisse.

Bei den Versuchen von Laffitte sind alle Kaninchen spontan gestorben, davon der größte Teil kachektisch mit den Symptomen einer Gastroenteritis (siehe Seite 2). Die „mehr oder weniger stark ausgeprägte Atrophie der Leberzellen“ ist demnach ohne weiteres durch den Glykogenschwund bei Kachexie und eventuell durch eine zusätzliche, postmortale Schrumpfung der Leberzellen zu erklären.

Aber auch die Ergebnisse von Pupier lassen sich erklären. Pupier, der behauptet, daß Weißwein eine Atrophie und Rotwein eine Hypertrophie der Leberzellen mit fettiger Infiltration bewirke, stützt sich dabei auf die Leberveränderungen, die er bei je einem Huhn nach 10 Monaten Versuchsdauer beobachtet hatte. Die Beschreibung, die Pupier von der Hühnerleber nach Verabreichung von Weißwein gibt, gleicht der einer glykogen- und fettarmen Leber. Außerdem beschreibt er das Vorhandensein sogenannter Dissescher Räume, was eventuell auf eine postmortale Schrumpfung der Leberzellen schließen läßt.

Das Huhn, welches Rotwein erhielt, hatte eine fettig infiltrierte Leber. Daß, ohne Berücksichtigung des Glykogengehaltes, eine fettreiche Leberzelle gegenüber einer fettarmen „hypertroph“ erscheint, ist mir aus meinen Beobachtungen in Rattenlebern ohne weiteres verständlich. Weiterhin geht aus meinen Experimenten hervor, daß es sich bei den Befunden Pupiers wahrscheinlich um reine Zufallsergebnisse handelt, daß ebenso nach Verabreichung von Weißwein eine „Hypertrophie der Leberzellen mit fettiger Infiltration“ und nach Verabreichung von Rotwein eine „Atrophie“ hätte vorhanden sein können. In meinen Versuchsreihen waren nach Verabreichung von Wein, Weindestillat, Destillationsrückstand und Trinkwasser in jeder Versuchsgruppe zu verschiedenen Versuchszeiten ein Teil der Lebern fettig infiltrierte, während die anderen Lebern einen normalen Fettgehalt oder darunter aufwiesen. Wenn ich, wie Pupier, nur an einem bestimmten Versuchstag die Lebern der verschiedenen Versuchsgruppen untereinander verglichen hätte, wäre ich von Versuchstag zu Versuchstag zu verschiedenen, ja konträren Ergebnissen gekommen. Da Pupier seine Schlüsse nur auf Befunde stützt, die er in je einer Hühnerleber nach 10 Monaten Versuchsdauer beobachten konnte, müssen seine Ergebnisse mit größter Skepsis betrachtet werden.

5. Vakuolige Umwandlung des Leberparenchyms

Sowohl nach Verabreichung von Wein als auch von Weindestillat und Destillationsrückstand waren in einer unterschiedlichen Anzahl der Lebern (Wein: 4 von 13, Weindestillat: 5 von 12, Destillationsrückstand: 5 von 10 Lebern) in den Epithelien der Läppchenzentren runde, ovale oder polygonale Vakuolen verschiedener Größe und Zahl vorhanden, die oft in Kernnähe lagen, den sie häufig eindellten (Abb. 5 und 6). Diese Vakuolen enthielten weder Fett noch Glykogen, dagegen manchmal einen mit Eosin schwach anfärbbaren Inhalt. Bei dieser läppchenzentralen Vakuolisierung handelt es sich um das bekannte Bild der sogenannten vakuoligen Umwandlung oder vakuoligen Degeneration des Cytoplasmas (Büchner 1956, 1957, Kettler 1958).

Diese vakuolige Umwandlung des Cytoplasmas konnte mehr oder weniger stark ausgeprägt sein. Bei schwacher oder mäßig starker Ausbildung war sie auf die Läppchenzentren beschränkt, was meistens der Fall war. Bei starker Ausprägung war auch die Intermediärzone mit einbegriffen, doch lag der Schwerpunkt der Vakuolisierung immer im Läppchenzentrum. Eine Vakuolisierung der Läppchenperipherie war nicht zu beobachten. In den meisten vakuolig veränderten Lebern waren sämtliche Läppchenzentren vakuolisiert, nur bei wenigen blieb ein Teil der Läppchen von der Vakuolisierung verschont. Gruppenunterschiede nach Verabreichung von Wein, Weindestillat und Destilla-

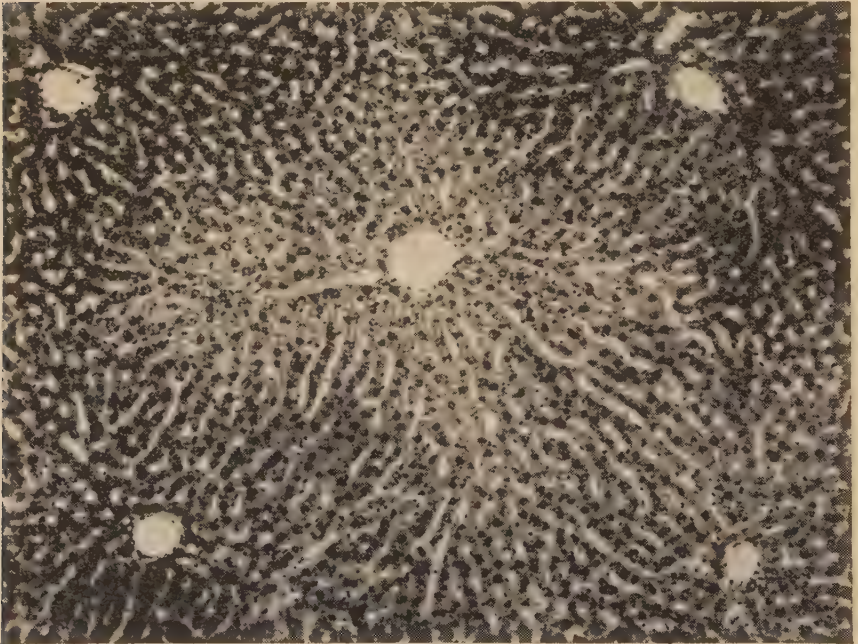


Abb. 5: Rattenleber nach 16tägiger Verabreichung von Wein: Abbildung eines Leberläppchens mit einer Vena centralis und einer Vena sublobularis in der Bildmitte. Die Leberzellen der zentralen Läppchenzone haben ein stark vakuolisiertes Cytoplasma. Paraffinschnitt, Hämalaun-Eosin, Vergr.: 140 : 1

Tabellarische Zusammenfassung der Versuchsergebnisse

Nr. der Versuchsratten	Versuchsgruppe	Versuchsdauer	Anfangsgewicht	Endgewicht	Todesart	Sektionsbefund	Mikroskopische Leberbefunde								
							Glykogen	Fett	Ribonucleoproteide	Atrophie	vacuolige Degeneration	Nekrosen	Sinusoide	Rundzelleninfiltrate	
1	Kontrolle	29 Tage	260 g	290 g	Decapitation	o. B.	+++ D	+ D	++	Ø	Ø	Ø	eng	Ø	
2	Kontrolle	29 Tage	230 g	260 g	Decapitation	o. B.	+++ D	+ D	++	Ø	Ø	Ø	eng	Ø	
3	Kontrolle	46 Tage	240 g	260 g	Decapitation	o. B.	+++ D	+ D	++	Ø	Ø	Ø	eng	Ø	
4	Wein	10 Stunden	430 g	425 g	Aspirationstod	Leber: dunkelbraun	+(+) D	+ D	++	+	+	Ø	erweitert, hyperämisch	Ø	
5	Wein	2 Tage	400 g	370 g	Decapitation	o. B.	+	Z ++ P	++	+	Ø	Ø	erweitert	+	
6	Wein	3 Tage	430 g	380 g	Decapitation	Pneumonie, Pleuraerguß	(+) Z	++ DpB	++	++	Ø	Ø	erweitert	Ø	
7	Wein	5 Tage	450 g	400 g	Decapitation	Pneumonie	(+) Z	+ P	++	+	Ø	Ø	erweitert	Ø	
8	Wein	6 Tage	400 g	370 g	Sondentod	Ösophagusperforation, Mediastinalblutung, Leber: dunkelbraun	+	Z Ø	++	++	Ø	Ø	erweitert, hyperämisch	Ø	
9	Wein	7 Tage	390 g	395 g	Aspirationstod	Leber: dunkelbraun	+	Z + P	++	+	++	Ø	erweitert, hyperämisch	+	
10	Wein	9 Tage	430 g	340 g	Spontantod	Pneumonie, Leber: dunkelbraun	Ø	(+) P	++	+++	Ø	Ø	stark erweitert, hyperämisch Dissessche Räume	Ø	
11	Wein	9 Tage	410 g	370 g	Decapitation	Pneumonie	Ø	+(+) P	diffus vermindert	+	Ø	Ø	erweitert	Ø	
12	Wein	15 Tage	425 g	400 g	Aspirationstod	Leber: dunkelbraun	+(+) D	++(+)DpB	zentral vermindert	++	++	Ø	erweitert, hyperämisch	+	
13	Wein	16 Tage	420 g	400 g	Aspirationstod	Leber: dunkelbraun	(+) Z	+(+) P	zentral vermindert	+	+++	Ø	erweitert, hyperämisch	Ø	
14	Wein	24 Tage	330 g	280 g	Decapitation	o. B.	Ø	+ P	diffus vermindert	++	Ø	Ø	erweitert	Ø	
15	Wein	29 Tage	420 g	340 g	Decapitation	Pneumonie, Pleuraerguß	+(+) DzB	++(+)DpB	++	++	Ø	Ø	erweitert	Ø	
16	Wein	38 Tage	345 g	315 g	Decapitation	Pneumonie, Pleuraerguß	(-) Z	-- DpB	peripher vermindert	--	Ø	Ø	erweitert	Ø	
17	Weindestillat	2 Tage	340 g	310 g	Spontantod	Pneumonie, Leber: dunkelbraun	Ø	+(+) P	diffus vermindert	++	Ø	Ø	erweitert, hyperämisch Dissessche Räume	Ø	
18	Weindestillat	4 Tage	320 g	310 g	Spontantod	Pneumonie, Pleuraerguß Leber: dunkelbraun	Ø	+ P	zentral vermindert	++	++	Ø	erweitert, hyperämisch Dissessche Räume	Ø	
19	Weindestillat	4 Tage	340 g	290 g	Sondentod	Pneumonie, Pleuraerguß Leber: dunkelbraun	(+) Z	++(+)DpB	++	++	++	Ø	erweitert, hyperämisch	Ø	
20	Weindestillat	4 Tage	370 g	320 g	Sondentod	Pneumonie, Pleuraerguß Leber: dunkelbraun	Ø	++ DpB	++	+++	Ø	Ø	erweitert, hyperämisch	Ø	
21	Weindestillat	4 Tage	360 g	310 g	Decapitation	Pneumonie, Pleuraerguß	+	Z ++ DpB	++	+	Ø	Ø	erweitert	Ø	
22	Weindestillat	5 Tage	370 g	330 g	Aspirationstod	Pneumonie, Pleuraerguß Leber: dunkelbraun	++ D	+(+) DpB	++	+	+	Ø	erweitert, hyperämisch	Ø	
23	Weindestillat	6 Tage	310 g	265 g	Decapitation	Pneumonie, Pleuraerguß	(+) Z	++ DpB	peripher vermindert	+	Ø	Ø	erweitert	+	

Nr. der Versuchsratten	Versuchsgruppe	Versuchsdauer	Anfangsgewicht	Endgewicht	Todesart	Sektionsbefund	Mikroskopische Leberbefunde									
							Glykogen		Fett		Ribonucleoproteide	Atrophie	vacuolige Degeneration	Nekrosen	Sinusoide	Rundzelleninfiltrate
24	Weindestillat	7 Tage	380 g	350 g	Aspirationstod	Leber: dunkelbraun	(+)	Z	+	P	zentral vermindert	+	+	○	erweitert, hyperämisch	○
25	Weindestillat	21 Tage	320 g	250 g	Spontanstod	Leber: dunkelbraun	○		++	DpB	diffus vermindert	+++	○	○	erweitert, hyperämisch Dissesse Räume	○
26	Weindestillat	22 Tage	430 g	390 g	Decapitation	Pneumonie	(+)	Z	++	DpB	++		○	○	erweitert	+
27	Weindestillat	23 Tage	400 g	370 g	Spontanstod	Mediastinalblutung Leber: dunkelbraun	(+)	Z	++(+)	DpB	zentral vermindert	+++	+	○	erweitert, hyperämisch Dissesse Räume	+
28	Weindestillat	26 Tage	390 g	320 g	Aspirationstod	Pneumonie, Leber: dunkelbraun	○		+(+)	DpB	++	++	+	○	erweitert, hyperämisch	○
29	Weindestillationsrückstand	3 Tage	430 g	420 g	Aspirationstod	Pneumonie, Pleuraerguß Leber: dunkelbraun	○		++	Z	zentral vermindert	++	+++	+	erweitert, hyperämisch	○
30	Weindestillationsrückstand	5 Tage	430 g	370 g	Decapitation	Pneumonie, Pleuraerguß	+	Z	+(+)	P	++	+	○	○	erweitert	○
31	Weindestillationsrückstand	7 Tage	315 g	260 g	Decapitation	Pneumonie	(+)	Z	+	P	++	++	○	○	erweitert	○
32	Weindestillationsrückstand	8 Tage	420 g	400 g	Spontanstod	Mediastinalblutung Leber: dunkelbraun	○		+	P	zentral vermindert	+++	++	○	erweitert, hyperämisch Dissesse Räume	○
33	Weindestillationsrückstand	9 Tage	460 g	390 g	Aspirationstod	Pneumonie, Leber: dunkelbraun	(+)	Z	(+)	P	zentral vermindert	+++	++	○	erweitert, hyperämisch	○
34	Weindestillationsrückstand	16 Tage	315 g	260 g	Spontanstod	Pneumonie, Pleuraerguß Leber: dunkelbraun	○		+(+)	P	zentral vermindert	+++	++	○	erweitert, hyperämisch Dissesse Räume	○
35	Weindestillationsrückstand	23 Tage	330 g	260 g	Spontanstod	Pneumonie, Leber: dunkelbraun	○		+++	DpB	diffus vermindert	+++	○	○	erweitert, hyperämisch Dissesse Räume	○
36	Weindestillationsrückstand	24 Tage	350 g	280 g	Aspirationstod	Ösophagusläsion Leber: dunkelbraun	○		+++	DpB	diffus vermindert	+	++	○	erweitert, hyperämisch	○
37	Weindestillationsrückstand	29 Tage	380 g	330 g	Decapitation	o. B.	+++	D	+	D	++	○	○	○	eng	+
38	Weindestillationsrückstand	45 Tage	340 g	365 g	Decapitation	o. B.	+++	D	+	D	++	○	○	○	eng	○
39	Trinkwasser	4 Tage	325 g	285 g	Sondentod	Mediastinalblutung Leber: dunkelbraun	(+)	Z	+(+)	DpB	++	++	○	○	erweitert, hyperämisch	+
40	Trinkwasser	4 Tage	320 g	260 g	Sondentod	Pneumonie, Mediastinalblutung Leber: dunkelbraun	(+)	Z	++	DpB	++	++	○	○	erweitert, hyperämisch	○
41	Trinkwasser	9 Tage	375 g	310 g	Spontanstod	Mediastinalblutung Leber: dunkelbraun	○		+	D	vermindert, im Bereich der Nekrosen	+++	○	+++	erweitert, hyperämisch Dissesse Räume	

Zeichenerklärung: Glykogen, Fett und Ribonucleoproteide: (+) = Spuren; + = wenig; ++ = reichlich; +++ = sehr reichlich.

Histotopographische Glykogen- und Fettablagerung im Leberläppchen: P = Periphere Ablagerung; Z = Zentrale Ablagerung; D = Diffuse Ablagerung; DpB = Diffuse Ablagerung mit zentraler Betonung.
DpB = Diffuse Ablagerung mit peripherer Betonung.

Atrophie, vacuolige Degeneration, Nekrosen, Rundzelleninfiltrate: + = schwach; ++ = stark; +++ sehr stark

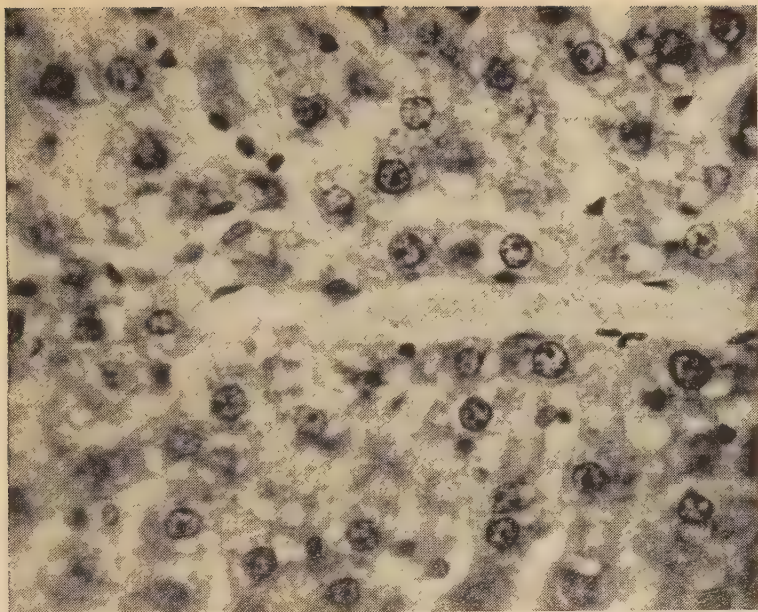


Abb. 6: Vakuolige Umwandlung des Cytoplasmas. Ausschnitt aus Abb. 5 von dem Gebiet um die Zentralvene. Vergr.: 585 : 1

tionsrückstand waren nicht festzustellen. Nach Sondierung von Trinkwasser konnte keine vakuolige Umwandlung des Cytoplasmas beobachtet werden.

Die vakuolige Umwandlung des Cytoplasmas in der Leber und in anderen Organen wurde in den letzten Jahrzehnten gründlich erforscht. Dabei wurde erkannt, daß die Läppchenzentrale, vakuolige Umwandlung des Leberparenchyms das morphologische Äquivalentbild eines ganz akuten, schweren Sauerstoffmangels im Gewebe darstellt, das für den Tod im Sauerstoffmangel charakteristisch ist.

Bei Zuständen, die eine akute, tödliche Hypoxämie hervorriefen, konnte regelmäßig eine Vakuolisierung der Läppchenzentren beobachtet werden. (Beim Menschen: Nach akutem Höhentod der Flieger: Müller und Rotter 1942, nach Erhängen, nach akuter Asphyxie der Neugeborenen, nach akutem Glottisödem, nach Lawinenverschüttung, nach akuter zentraler Atemlähmung, nach schwerer Anämie oder Verblutung, nach Kohlenoxydvergiftung, nach subakuter großer Lungenembolie: Hesse 1942. Bei Tieren: Nach Unterdruckversuchen: Pichotka 1942, Altmann 1946/1949, 1949, Mölbart und Guerriore 1957, nach Spontanpneumothorax: Altmann 1946/1949). Durch die Unterdruckversuche konnte gezeigt werden, daß die vakuolige Umwandlung der Läppchenzentren innerhalb weniger Minuten(!) entstehen kann und ein reversibler Vorgang ist, der aber auch nach längerem Bestehen zu einer Nekrotisierung der vakuolisierten Leberzellen führt (Pichotka 1942, Altmann 1946/49). Auch nach Vergiftungen konnte eine vakuolige Degeneration beobachtet werden, die ebenfalls in den Läppchenzentren ausgeprägt war. (Beim Menschen: Nach Blausäurevergiftung: Hesse 1942. Bei Tieren: Nach experimenteller Vergiftung mit weißem Phosphor: Ziegler und Obolonsky 1888, Chloroform und Phenylhydrazin: Jaffé 1920, Knollenblätterschwammgift: Graf 1927, Phalloidin: Vogt 1938, Cyankalium und Malonsäure: Becker 1954, Blausäure, Malonsäure, 2,4-dinitrophenol, Tetrachlorkohlenstoff: Mölbart 1957).

Eine weitere Gruppe von Schädigungen, bei denen diese Vakuolisierungen auftraten, ist die Ueberschwemmung des Körpers oder des Organs mit Flüssigkeiten. Raum

(1892) rief sie hervor, indem er Hunden das Dreifache ihrer Blutmenge an stark hypotoner Kochsalzlösung infundierte. — V. Skramlik und Hünernan (1920) fanden sie bei Durchströmung der Leber mit verdünntem Blut oder Serum oder physiologischer Kochsalzlösung.

Das Auftreten der vakuoligen Veränderung des Cytoplasmas in Organen, sowohl bei schwere Hypoxämie als auch bei Vergiftungen, wird auf eine Hemmung der fermentativen Oxydationsprozesse zurückgeführt. (Büchner 1957). Strughold (1938) prägte dafür das Wort „Hypoxydose“. Nach Büchner (1957) sind bei schwerer Hypoxämie die aeroben Stoffwechselprozesse dadurch gestört, daß dem Gewebe Sauerstoff nur in ungenügender Menge zur Verfügung steht. Der molekulare Sauerstoff könne daher nicht ausreichend mit der Cytochromoxydase reagieren und den Wasserstoff der Substrate zu Wasser verbrennen (Hypoxische Hypoxydose infolge Hypoxämie: Büchner 1957). Auch bei den Versuchen von V. Skramlik und Hünernan (1920) und Raum (1892) wird die durch die Versuchsbedingungen herabgesetzte oder aufgehobene Sauerstoffspannung in den Durchströmungsflüssigkeiten als Ursache der Vakuolisierung angesprochen (Pichotka 1942).

Für gewisse Gifte (Blausäure, Malonsäure, Dinitrophenole, Tetrachlorkohlenstoff) ist eine schädigende Wirkung auf die fermentativen Oxydationsprozesse exakt nachgewiesen (Zit. nach Büchner 1957). Dadurch könne der Sauerstoff nicht entsprechend verwertet werden, trotz normalen Angebotes an die Zelle (Histotoxische oder dysenzymatische Hypoxydose: Büchner 1957).

Bassi und Bernelli (1955) fanden bei der vakuoligen Veränderung des Cytoplasmas eine Hemmung der Adenosintriphosphorsäurebildung. Büchner (1957) vermutet, daß dadurch der Leberzelle in der akuten Hypoxydose nicht mehr die Energiemenge zur Verfügung stünde, die für die Regulation ihres Wasseraustauschs notwendig sei, und es erfolge eine vakuolige Ausgliederung von Wasser innerhalb des Cytoplasmas. Nach der heute herrschenden Auffassung entstehen die Vakuolen durch Flüssigkeitsaufnahme aus dem Blutstrom (Altmann 1955), die nach elektronenmikroskopischen Beobachtungen zu einer Erweiterung der Zisternen des endoplasmatischen Reticulums führt (Miller 1959).

Die bei meinen Versuchen nach Verabreichung von Wein, Weindestillat und Destillationsrückstand in einem Teil der Lebern aufgetretene vakuolige Umwandlung des Cytoplasmas ist m. E. weder auf eine histotoxische Wirkung der verabreichten Substanzen, noch auf die hohe Flüssigkeitsdurchströmung der Lebern zurückzuführen. Vielmehr sehe ich die Ursache in folgendem: Von den 14 Ratten aller Gruppen, bei denen eine läppchenzentrale Vakuolisierung der Lebern vorhanden war, wurden 10 davon bei der Sondierung durch Aspiration von Flüssigkeit in die Lungen getötet (Ratten Nr. 4, 9, 12, 13, 22, 24, 28, 29, 33 und 36). Nach der Flüssigkeitsaspiration traten meistens Erstickungserscheinungen auf mit klonischen Krämpfen, und der Tod der Ratte erfolgte innerhalb kurzer Zeit, höchstens 1-2 Minuten später.

Dies dürfte eine plausible Erklärung sein für das Auftreten der läppchenzentralen vakuoligen Umwandlung sowohl nach Verabreichung von Wein als auch von Weindestillat und Destillationsrückstand. Die Aspiration von Flüssigkeit in die Lungen führte zur Störung oder Unterbrechung des Gasaustauschs. Da das Herz zunächst noch weiterschlug, kam es zu einer immer stärker werdenden Hypoxämie, die dann in der Leber das bekannte Bild der läppchenzentralen Vakuolisierung bewirkte. Da die übrigen vier Ratten, bei denen eine vakuolige Veränderung der Leber vorhanden war (Ratten Nr. 18, 27, 32, 34), unbestimmte Zeit nach der Sondierung gestorben sind, kann ein gleicher Mechanismus nicht direkt behauptet aber vermutet werden. Bei keiner decapitierten Ratte aller Versuchsgruppen war auch nur die geringste vakuolige Veränderung in der Leber zu beobachten. Dies dürfte der Beweis dafür sein, daß die Vakuolisierung weder durch eine histotoxische Wirkung von Wein, Weindestillat oder Destillationsrückstand noch durch eine Flüssigkeitsüberschwemmung der Leber hervorgerufen worden ist, sondern durch eine aspirationsbedingte, akute, hypoxische Hypoxydose.

Dadurch wird es auch erklärlich, warum die vakuolige Umwandlung des Cytoplasmas verschieden stark ausgeprägt war. Der Grad der Hypoxämie und damit die Stärke und Ausdehnung der Vakuolisierung dürften von dem Zeitpunkt des Herzstillstandes post aspirationem abhängig gewesen sein. Eventuell spielt auch die Zeit eine Rolle, die zwischen dem Eintritt des Todes und der Fixierung der Lebern verstrichen ist.

Wie bereits erwähnt, war mit zunehmender Stärke der vakuoligen Veränderung eine Verminderung der RNP in den vakuolisierten Leberzellen zu beobachten, die mit einer Auflösung der RNP-Strukturen einherging, so daß bei starker Vakuolisierung nur noch eine schwache, diffuse Basophilie des Plasmas bestand. Daß Sauerstoffmangel und auch alle anderen Faktoren, die zu einem schweren Grad der Hypoxydose führen, sehr rasch eine Verminderung oder Aufhebung der cellulären Basophilie bewirken, ist bekannt (Altman 1955, Mölbert und Guerriore 1957). Altman (1955) vermutet, daß dies durch eine Unterdrückung der energieliefernden Zellreaktionen bedingt sei. Offenbar würden zunächst und vor anderen cytoplasmatischen Elementen die (lichtoptischen) Ergastoplasmastrukturen zerstört, so daß sie geradezu als Indikator für eine anders kaum erkennbare Zellschädigung dienen könnten. Vielleicht sei ihre Strukturerhaltung auf eine kontinuierliche Zufuhr vergleichsweise hoher Energiebeträge angewiesen.

Meines Wissens ist in der experimentellen Leberpathologie das Auftreten einer vakuoligen Degeneration nach Flüssigkeitsaspiration in die Lungen noch nicht beschrieben worden. Da bei Tierversuchen häufig Substanzen mit der Schlundsonde verabreicht werden, verdient diese Beobachtung einiges Interesse, da sie Fehldeutungen vermeiden kann.

6. Nekrosen

Eger (1955) betont, daß für den Morphologen die Nekrose die sicher faßbare Schädigung des Lebergewebes darstelle, gleich in welcher Form sie auftrete. Den Experimenten, die sich mit der Leberschädigung befassen, sollte daher in der Regel die Nekrose des Parenchyms als signifikantes Zeichen der Schädigung zu Grunde gelegt werden.

Trotz hoher Dosierung von Wein über eine Dauer von 38 Tagen, konnte ich keine nekrotischen Veränderungen des Leberparenchyms beobachten. Auch daraus kann ich nach Eger (1955) schließen, daß der Versuchswein die Rattenlebern nicht geschädigt hat.

Auch nach Verabreichung von Weindestillat über 26 Tage war das Lebergewebe immer intakt. Dieses Ergebnis paßt gut zu den Befunden nach Verabreichung von Wein.

Nach Verabfolgung von Destillationsrückstand an 10 Ratten über eine Dauer von 45 Tagen waren nur bei einer Ratte (Nr. 29: 3. Versuchstag) in einigen Leberläppchen nekrotische Leberzellen vorhanden. In diesen Läppchen waren meistens bei wenigen nebeneinanderliegenden Leberzellbalken die zentral liegenden Leberzellen nekrotisch, während bei den übrigen Leberzellbalken des gleichen Läppchens die Leberzellen intakt waren. Eine ringförmige, die Zentralvene umfassende Nekrose war nicht zu beobachten. Die nekrotischen Leberzellen lagen noch im Verband der Zellbalken, so daß es sich um frische Nekrosen handeln dürfte. Bei einigen Nekrosen war jedoch bereits eine Einwanderung von Leukocyten erfolgt (Abb. 7).

Außer diesen nur in einigen Läppchen vorhandenen, schwachen, zentralen Nekrosen bestand eine rein zentrale, perivaskuläre (!) Verfettung (Abb. 8), völliger Glykogenschwund und eine starke, zentrale vakuolige Umwandlung des Cytoplasmas (Abb. 7).

Der zentrale Parenchymuntergang in einigen Läppchen und die zentrale, perivacuolare Verfettung sprechen nach Eger (1948, 1955) für eine toxische Schädigung durch den Destillationsrückstand. Da jedoch gleichfalls eine starke, zentrale vakuolige Umwandlung des Cytoplasmas besteht, die mit Sicherheit nicht auf die Wirkung des Destillationsrückstandes zurückzuführen ist, erscheint diese Vermutung als fraglich.

Die läppchenzentrale Vakuolisierung ist durch eine akute, hypoxische Hypoxydose erklärbar, da die Ratte bei der letzten Sondierung Flüssigkeit aspirierte und sofort danach mit den Zeichen einer Erstickung starb. In Unterdruckversuchen (Luft 1937, Ulrich 1938) und an menschlichem Sektionsmaterial (Büchner 1957) konnte aber beobachtet werden, daß eine akute Hypoxämie nicht nur eine vakuolige Umwandlung des Cytoplasmas, sondern auch eine zentrale, perivacuolare (hypoxämische) Verfettung bewirken kann. Auch zentrale Läppchennekrosen konnten in Unterdruckversuchen durch Sauerstoffmangel erzeugt werden (Luft 1937, Ulrich 1938, Pichotka 1942, Altman 1946/49).

Daß jedoch die bei der Ratte durch Flüssigkeitsaspiration verursachte akute, tödliche Hypoxydose in der kurzen Zeit bis zum Eintritt des Todes sowohl eine zentrale vakuolige Umwandlung des Cytoplasmas als auch eine zentrale Verfettung und einen zentralen Parenchymuntergang bewirkt haben soll, scheint mir nicht möglich zu sein. Büchner (1957) beschreibt für die hypoxydotischen Parenchymschäden der Leber eine aufsteigende Reihe, deren Auftreten von der Plötzlichkeit, Dauer und Intensität der Hypoxydose abhängig sei:

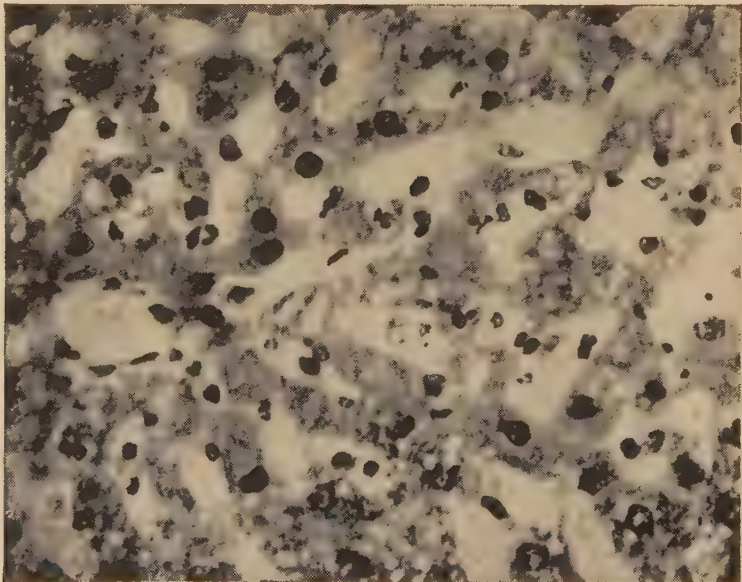


Abb. 7: Rattenleber nach 3tägiger Verabreichung von Weindestillationsrückstand: Nekrotische Leberzellen in läppchenzentraler Lage mit Einwanderung von Leukocyten. Starke vakuolige Umwandlung des Cytoplasmas aller sichtbaren Leberzellen. Paraffinschnitt, Hämalaun-Eosin, Vergr.: 320 : 1

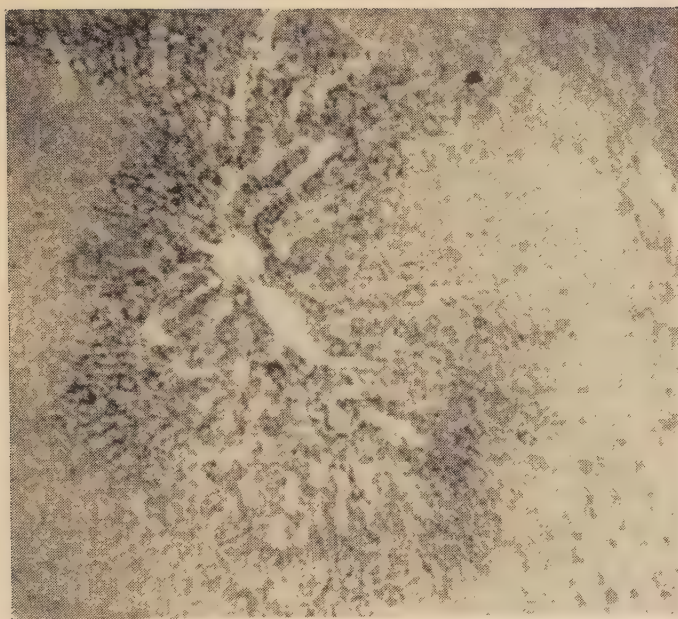


Abb. 8: Rattenleber nach 3tägiger Verabreichung von Weindestillationsrückstand: Zentrale, perivaskuläre Verfettung. Gefrierschnitt, Sudan-schwarz B, Vergr.: 130 : 1

„Der schnell einsetzende reversible Schaden ist die (zentrale) vakuolige Veränderung, die eine plötzliche, hochgradige, kritische, also lebensbedrohliche Hypoxydose voraussetzt. Der langsamer sich steigernden, auf mittlerer Höhe sich haltenden, protrahierten Hypoxydose ist die (zentrale, perivaskuläre) Verfettung zugeordnet. Dagegen führt die schwere, subkritische, über längere Zeit anhaltende Hypoxydose zur (zentralen) Koagulationsnekrose oder bei etwas geringerer, irreversibler Schädigung zur hydroptischen Veränderung. Im Einzelfall können die verschiedenen Bilder aufeinanderfolgen“.

Da die aspirationsbedingte, akute, hypoxische Hypoxydose den sofortigen Tod der Ratte bewirkte, kann sie nach B ü c h n e r (1957) nur die zentrale vakuolige Veränderung des Leberparenchyms erzeugt haben, während die zentrale, perivaskuläre Verfettung und der zentrale Parenchymuntergang eine andere Ursache haben müssen. Auch die Leukocyten, die bereits innerhalb nekrotischer Leberzellen zu beobachten waren, sprechen dafür, daß die Nekrosen bereits beim Eintritt des Todes bestanden haben.

Wenn aber die zentrale, perivaskuläre Verfettung und die schwachen, zentralen Läppchennekrosen auf eine toxische Wirkung des Destillationsrückstandes zurückzuführen wären, dann würde dies bedeuten, daß in dem Versuchswein nichtalkoholische Substanzen enthalten sind, die eine leberschädigende Wirkung haben. Dafür geben aber meine Experimente keinen Beweis.

Dieser einzigen, geschädigten Leber vom 3. Versuchstag stehen neun ungeschädigte Lebern vom 5. bis 45. Versuchstag gegenüber, bei denen weder Nekro-

sen noch eine zentrale, perivaskuläre Verfettung zu beobachten waren. Bei den beiden Lebern vom 29. und 45. Versuchstag bestand sogar kein Unterschied gegenüber den Lebern der gleichzeitig getöteten Kontrolltiere, obwohl bei Ratte Nr. 38 während der letzten 12 Tage des Versuchs die täglich verabreichte Dosis Destillationsrückstand von 5 Prozent auf 7½ Prozent des Körpergewichts erhöht wurde.

Weiterhin bliebe unklar, warum nur nach Verabreichung von Destillationsrückstand eine Leberschädigung aufgetreten ist und nicht nach Verabreichung von Wein, in dem ja die gleichen Substanzen enthalten sind wie im Destillationsrückstand zusätzlich 10,3 Vol. Prozent Alkohol. Nach Heubner (1950) ist eine zweifache Schädigung der Leber erheblich schwerer als eine jede Schädigung für sich allein. Daß Alkohol in Verbindung mit anderen Agenzien die toxische Wirkung dieser Substanzen auf die Leber stark vermehrt, scheint experimentell erwiesen zu sein. (Fischler 1908: Alkohol + Phosphor, Lamson et al. 1923: Alkohol + Tetrachlorkohlenstoff, Rosenthal 1930: Alkohol + Chloroform). Wenn also unter der Wirkung von Destillationsrückstand eine Leberschädigung auftritt, dann muß als experimenteller Beweis verlangt werden, daß erst recht nach Verabreichung von Wein in gleicher Dosis die Lebern geschädigt sind, da nach Fischler, Lamson et al. und Rosenthal Alkohol die Wirkung toxischer Substanzen vermehrt. Dies war jedoch nicht der Fall. Unter Weineinwirkung waren weder Nekrosen, noch eine zentrale, perivaskuläre Verfettung zu beobachten, die beide als Zeichen einer toxischen Leberschädigung gelten (Eger 1948, 1955).

Da bei der Sektion der Ratte eine Aspirationspneumonie mit starkem Erguß im Pleuraraum gefunden wurde, ist es möglich, daß sowohl die zentrale Verfettung als auch der zentrale Parenchymuntergang in einigen Läppchen dadurch hervorgerufen worden sind. Aus dem menschlichen Sektionsmaterial ist bekannt, daß bei Pneumonie eine zentrale Leberverfettung auftreten kann. (Büchner 1958).

Nach Büchner (1957) kann bei der Ratte folgender Mechanismus die Leberveränderungen bewirkt haben: Durch die Aspirationspneumonie und den Erguß im Pleuraraum kam es zu einer Behinderung des Gasaustauschs in den Lungen, der zu einer langsam sich steigernden, protrahierten Hypoxydose führte, die eine zentrale, perivaskuläre Verfettung erzeugte. Außerdem führte der Sauerstoffmangel in einigen Läppchen zu einer Nekrotisierung zentral gelegener Leberzellen. Da kein Glykogen nachweisbar war, kann eventuell auch der Glucosemangel eine Rolle bei der Nekroseentstehung gespielt haben (Substratmangelhypoxydose: Büchner 1957). Die durch starke Flüssigkeitsaspiration bedingte, zusätzliche, akute, tödliche Hypoxydose bewirkte dann außerdem eine zentrale Vakuolisierung des Leberparenchyms.

Dieser Befund verdient Beachtung. Die vakuolige Veränderung war die stärkste, die ich in allen vakuolisierten Lebern beobachten konnte. Sie zeigte genau die gleiche Lokalisation im Läppchen wie die zentrale Verfettung. Dies spricht ebenfalls dafür, daß die zentrale, perivaskuläre Verfettung nicht toxisch, sondern hypoxämisch bedingt ist. Da die Leber bereits hypoxämisch geschädigt war, ist es gut erklärbar, daß die aspirationsbedingte akute, tödliche Hypoxydose eine besonders starke Vakuolisierung des Leberparenchyms bewirkte.

Daß die Substanzen des Destillationsrückstandes zu einer Aggravation der Prozesse beitrugen, ist möglich, jedoch kann m. E. die Leber wegen der vermutlich hypoxämisch bedingten Veränderungen nicht für den Versuch ausgewertet werden. Da bei den übrigen neun Lebern der Gruppe das Parenchym immer intakt war, schließe ich daraus, daß der Destillationsrückstand die Ratte Lebern nicht geschädigt hat. Dieser Schluß stimmt auch mit dem Ergebnis

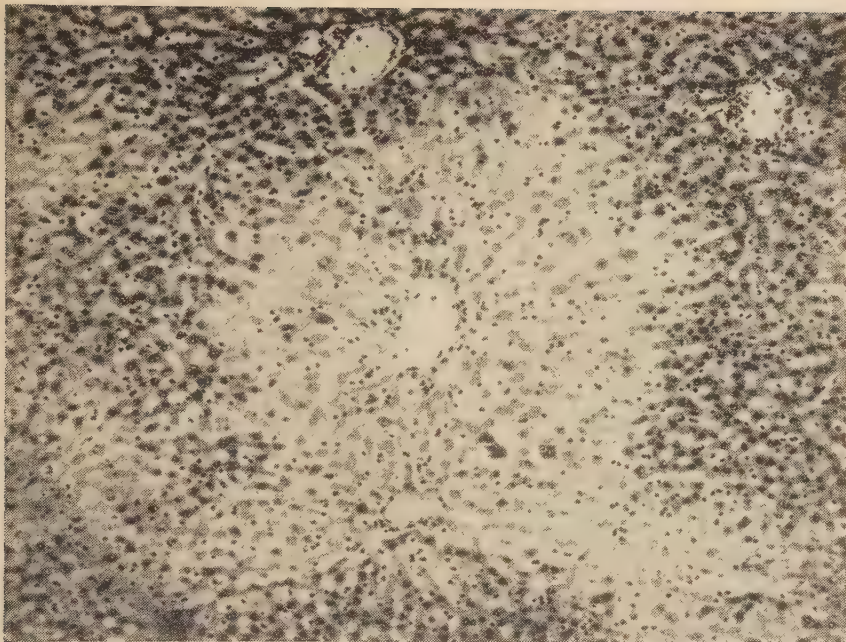


Abb. 9: Rattenleber nach 9tägiger Sondierung von Trinkwasser in hoher Dosis: Starke zentrale Läppchennekrose. Paraffinschnitt, Galloxyanin-Chromalaun, Vergr.: 130 : 1

überein, daß nach Verabreichung von Wein keine Nekrosen zu beobachten waren.

Die größte Ueberraschung waren jedoch die Leberveränderungen, die nach Verabreichung von Trinkwasser an drei Ratten in einer täglichen Dosis von $7\frac{1}{2}$ Prozent des Körpergewichts auftraten. Während bei den beiden Ratten vom 4. Versuchstag (Ratten Nr. 39 und 40) das Leberparenchym keine degenerativen Veränderungen aufwies, waren in der Leber vom 9. Versuchstag (Ratte Nr. 41) in fast sämtlichen Läppchen massive, konfluierende, zentrale Läppchennekrosen vorhanden (Abb. 9 und 10). Diese Nekrosen auf eine toxische Wirkung des Trinkwassers zurückzuführen, fällt schwer und läßt nach anderen Ursachen suchen.

Eine Verwechslung der Leber ist ausgeschlossen, da ich den Trinkwasserversuch am Ende der anderen Experimente durchführte, und diese Leber als letzte isoliert fixiert und eingebettet wurde.

Die Nekrosen auf die starke Flüssigkeitsdurchströmung der Leber oder auf reflektorische, durch die Sondierungstechnik bedingte Kreislaufstörungen zurückzuführen, scheint nicht wahrscheinlich zu sein, da bei den anderen 35 Ratten, die Flüssigkeit in gleicher Dosis und Technik erhielten, außer bei einer (Destillationsrückstand: 3. Tag), niemals Nekrosen beobachtet wurden. Außerdem waren die Nekrosen bei dieser einen Rattenleber viel schwächer ausgeprägt.

Da Trinkwasser eine bluthypotone Lösung ist, könnten osmotische Störungen eine Rolle gespielt haben. Dies dürfte jedoch auch ausscheiden, da

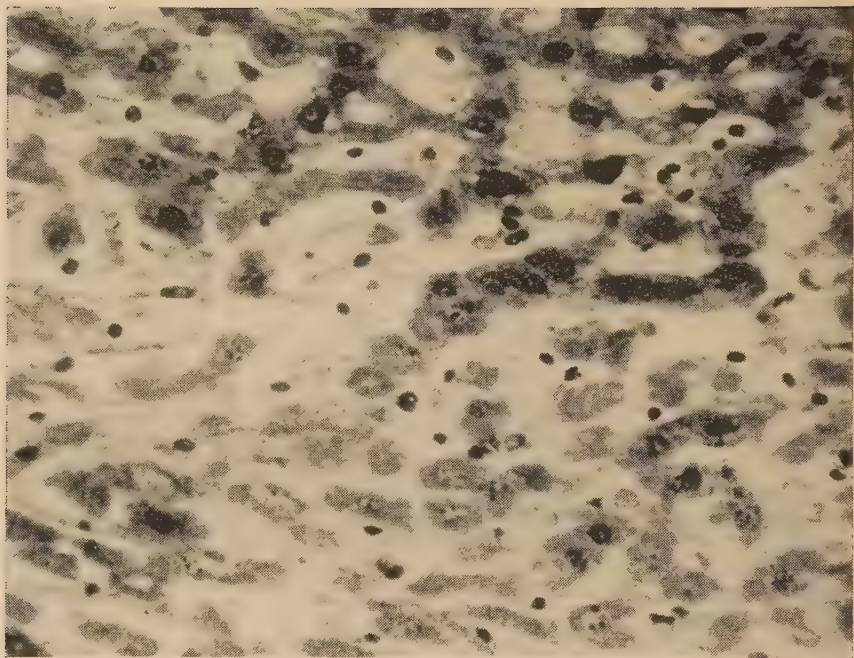


Abb. 10: Uebergang von gesundem in nekrotisches Lebergewebe. Ausschnitt aus Abb. 9

osmotische Störungen sich wohl mit Sicherheit bereits am 4. Versuchstag morphologisch manifestiert hätten.

Da die Ratte spontan gestorben war, und zwischen dem Eintritt des Todes und der Fixierung der Leber bis zu 11 Stunden vergangen sein können, muß auch an eine sogenannte autolytische Nekrose (Eger 1948) gedacht werden.

Diese beginnt nach Eger zuerst mit einer Dissoziation der Leberzellen im gesamten Gewebsbereich, mit Schrumpfung des Zelleibes und des Kernes und einer Abhebung von den Kapillarwänden. Dann erfolgt eine Auflösung der Kapillaren und der Leberzellen mit einem gleichmäßigen Schwund der Kerne des Parenchyms und des Endothels der Kapillaren.

Dieses Bild war jedoch nicht vorhanden. Außerdem waren bei anderen gestorbenen Ratten, deren Lebern gleich lange Zeit nach dem Tode erst fixiert wurden, niemals nekrotische Veränderungen zu beobachten. Demgegenüber bot die Leber das Bild der sogenannten toxischen Nekrose (Eger 1948) mit Kernpyknose, Karyorhexis, Kernschwund, Hyalinisierung und Auflösung des Protoplasmas im zentralen Läppchenbereich. Die Kerne des Endothels und der Sternzellen im Bereich der Nekrosen waren gut erhalten (Abb. 9 und 10).

Die Ueberlegungen und der Befund sprechen für eine toxische Wirkung im Trinkwasser enthaltener Substanzen auf das Leberparenchym. Eine von den „Stadtwerken Mainz“ freundlicherweise zur Verfügung gestellte Trinkwasseranalyse hat folgende Ergebnisse: (Das Leitungsnetz Mainz wird von vier Pumpwerken gespeist, deren Wasser sich in den einzelnen Analysenwerten zum Teil beträchtlich unterscheidet. Da es nicht feststellbar war, aus welchem Pump-

werk das verabreichte Trinkwasser stammte, gebe ich nur die Mittelwerte der vier verschiedenen Wässer)

Chlor (mg Cl/l)	52
Oxydierbarkeit (mg O ₂ /l)	1,8
Ammoniak	nicht nachweisbar
Nitrat	Spuren
Nitrit	nicht nachweisbar
Gesamthärte (o D. H.)	18,81
Karbonathärte (o D. H.)	14,8
Nichtkarbonathärte (o D. H.)	4,04
Alkalität (cm ³ n/1 Säure/l)	5,04
pH-Wert ca.	7,04
Eisen	Spuren
Mangan	nicht nachweisbar

Welche Substanz des Trinkwassers nun toxisch gewirkt haben soll, ist fraglich. Da ich bei dem Trinkwasserversuch lediglich die Auswirkung der hohen Flüssigkeitsdurchströmung auf die Leber und den eventuellen Einfluß der Sondierungstechnik beobachten wollte, verwendete ich für diesen Versuch leider nur drei Ratten, von denen eine am 9. Versuchstag die schweren nekrotischen Parenchymveränderungen aufwies. Da die Zahl der Tiere zu klein ist, und die Nekrosen nur in einer Leber vorhanden waren, ist dies kein wissenschaftlicher Beweis dafür, daß (Mainzer) Trinkwasser in hoher Dosierung auf die Rattenleber tatsächlich leberschädigend wirkt.

Gleich was die Ursache der Nekrosen auch sein mag, wenn diese massiven Nekrosen aber nach Verabreichung von Wein auch in nur einer einzigen Leber vorhanden gewesen wären, hätte ich sicher nicht an der Toxizität des Weines gezweifelt. Da aber nach Verabreichung von Wein in hoher Dosis keine Lebernekrosen zu beobachten waren, während dies nach Verabfolgung von Trinkwasser in gleichhoher Dosis der Fall war, müßte ich bei objektivem Vergleich der Ergebnisse zu dem Schluß kommen, daß (Mainzer) Trinkwasser auf die Rattenleber toxischer wirkt als Wein.

7. Veränderungen der Lebersinusoide

Während in den Kontrollebern die Sinusoide eng waren, trat sowohl nach Verabreichung von Wein, als auch von Weindestillat, Destillationsrückstand und Trinkwasser in den weitaus meisten Lebern eine unterschiedliche Dilatation der Sinusoide auf (Abb. 4). Dabei war deutlich zu beobachten, daß die Weite der Sinusoide abhing von dem Grad der Atrophie der Leberzellen, die ja m. E. auf eine Verminderung der Speichersubstanzen infolge eines Hungerzustandes zurückzuführen ist. Bei den Ratten Nr. 37 und 38, deren Lebern keinen Unterschied im Glykogengehalt gegenüber den Kontrollebern aufwiesen, hatten auch die Sinusoide ein enges Lumen. Eine pathologische Bedeutung kann demnach der Erweiterung der Sinusoide nicht beigemessen werden.

Auch das Auftreten sogenannter Dissescher Räume, d.h. eines Spaltes zwischen den Kapillarwänden und den Leberzellbalken, die bei sämtlichen Gruppen in einigen Lebern zu beobachten waren (Ratten Nr. 10, 17, 18, 21, 27, 32, 34, 35, 41), konnte ich nicht auf eine Wirkung der verabreichten Substanzen beziehen. Dissesche Räume konnte ich nur bei spontan gestorbenen Ratten beobachten, deren Lebern erst Stunden nach dem Tode fixiert wurden. Durch eine postmortale Schrumpfung der Leberzellen (Eger 1948) kam es m. E. zur Abhebung von den Kapillarwänden und damit zum Auftreten der Disseschen Räume. Bei sämtlichen, lebensfrisch fixierten Lebern aller Gruppen waren niemals Dissesche Räume ausgebildet.

Eine Hyperämie wechselnden Grades bestand, wie bereits erwähnt, in allen Gruppen nur bei den Ratten, die spontan gestorben sind und nicht ausgeblutet waren. Gleichzeitig bedingte die Hyperämie eine makroskopische Verfärbung der Lebern nach dunkelbraun. Bei sämtlichen decapitierten und ausgebluteten Ratten aller Versuchsgruppen enthielten die Sinusoide nur wenige Blutzellen.

Auch Isobe (1914) beobachtete bei seinen Versuchen mit Alkohol und Kaliumsulfat eine Hyperämie verschiedenen Grades (siehe Seite 3). Isobe gibt weiterhin an, daß viele seiner Versuchstiere zugrunde gegangen seien und demnach nicht ausgeblutet waren. Ob die Hyperämie auf den Alkohol oder das Kaliumsulfat zurückzuführen war, erscheint mir nach meinen Beobachtungen zweifelhaft.

Am Endothel der Sinusoide konnte ich bei allen Versuchsgruppen keine Veränderungen beobachten, insbesondere keine Hypertrophie oder Hyperplasie der v. Kupfferschen Sternzellen.

8. Interstitielle Veränderungen

Weder nach Verabreichung von Wein, noch von Weindestillat, Destillationsrückstand und Trinkwasser waren im Interstitium Veränderungen zu beobachten. Die Aa. und Vv. interlobulares und die Ductus biliferi waren immer intakt. Eine Vermehrung des periportalen Bindegewebes trat nicht auf. Auch ein vermehrtes Auftreten von Rundzelleninfiltraten konnte nicht beobachtet werden.

Nach Rubarth (1958) kommen in normalen Rattenlebern „relativ oft“ kleine Herde lymphoider Rundzellen im periportalen Bindegewebe vor, wie es auch in einer Kontrolleber der Fall war. Auch in einigen Versuchslebern aller Gruppen konnten Rundzelleninfiltrate in den Glissonschen Dreiecken beobachtet werden, jedoch stets in gleicher Stärke wie in der Kontrolleber. Die Rundzelleninfiltrate ließen keine Zuordnung zu einem bestimmten Gebilde der Trias erkennen, sondern waren diffus im periportalen Bindegewebe verteilt.

Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen von Laffitte (1892), der nach Verabreichung von Wein, Aethylalkohol und Absinth an Kaninchen über eine Dauer von 15 Monaten ebenfalls keine interstitiellen Veränderungen sah.

Demgegenüber behauptet Pupier (1888), daß Weißwein, absoluter Alkohol und Absinth bei seinen Hühnern nach 10 Monaten eine interstitielle Hepatitis erzeugt hätten, die er als beginnende Cirrhose auslegte. Auch Lanceraux (1910) und Isobe (1914) geben an, bei ihren Experimenten mit Kaliumsulfat und Alkohol in Kaninchenlebern nach längerer Versuchsdauer cirrhotische Veränderungen erzeugt zu haben, die hauptsächlich im Auftreten von Rundzelleninfiltraten im periportalen Bindegewebe bestanden (siehe Seite 3).

Da die Experimente von Pupier, Lanceraux und Isobe alle wesentlich länger dauerten als meine Versuche mit Ratten, ist ein Vergleich nur schwer möglich.

An dieser Stelle möchte ich jedoch erwähnen, daß ich die gleichen Experimente zuerst mit 70 weißen Mäusen durchführte. Je 20 Mäusen wurde Wein, Weindestillat oder Destillationsrückstand mit einer Schlundsonde verabreicht. Zehn Tiere jeder Gruppe erhielten drei mal täglich 0,2 ccm, die anderen zehn drei mal täglich 0,6 ccm bei 10 Kontrolltieren. Die Versuchsdauer betrug 56 Tage. Nach mühsamer Arbeit mußte ich erkennen, daß die Kontrollebern bereits solche Veränderungen aufwiesen, daß eine exakte Auswertung der Versuchslebern nicht möglich war.

Nach Rubarth (1958) sollen im periportalen Bindegewebe normaler Mäuselebern keine Rundzelleninfiltrate vorkommen. In 7 der 10 Kontrollebern waren jedoch im periportalen Bindegewebe entzündliche Infiltrationen

wechselnder Stärke vorhanden, die stets um die kleineren Gallengänge herum lokalisiert waren. Diese Rundzelleninfiltrate bestanden vorwiegend aus polymorphkernigen Leukocyten, jedoch waren auch Lymphocyten, Monocyten und Plasmazellen zu beobachten. Das Gallengangsepithel war stets intakt (Abb. 11). In der Humanpathologie werden solche Leberveränderungen als Pericholangitis bezeichnet. Bei den 60 Versuchsmäusen waren, gleich ob sie Wein, Weindestillat oder Destillationsrückstand in niedriger oder hoher Dosierung erhielten, in 52 Lebern ebenfalls Rundzelleninfiltrate um die Gallengänge vorhanden, meistens in der gleichen Stärke und Zusammensetzung wie in den Kontrollebern. In einigen Lebern fehlten die Leukocyten, und die Infiltrate bestanden vorwiegend aus Lymphocyten oder aus Plasmazellen. In 2 Lebern (Wein: 32. Versuchstag, Destillationsrückstand: 4. Versuchstag) war jedoch die Rundzelleninfiltration bedeutend stärker ausgeprägt als in den Kontrollebern

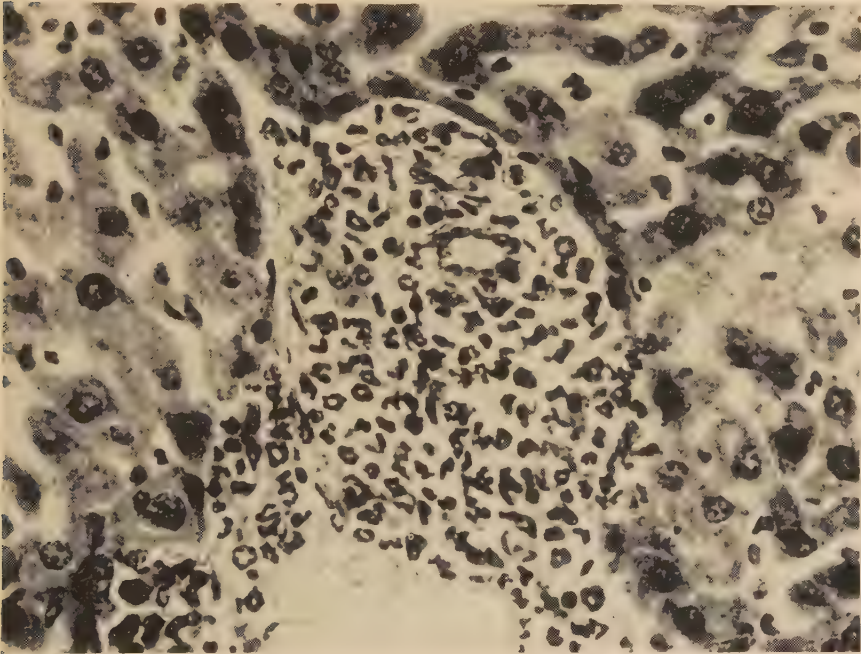


Abb. 11: Mäuseleber. Entzündliches Infiltrat um einen Gallengang. Paraffinschnitt, Hämalaun-Eosin, Vergr.: 500 : 1

(Abb. 12: Weindestillationsrückstand: 4. Versuchstag). Sie war nicht nur auf das periportale Bindegewebe beschränkt, sondern die Rundzellen infiltrierten auch die Läppchenperipherie und drängten sich in die Interlobularspalten hinein.

Da Pupier, Lanceraux und Isobe bei ihren Experimenten das Auftreten von Rundzellen beschrieben, aber ein Teil der Mäusekontrollebern bereits solche Veränderungen aufwies, konnte ich nicht entscheiden, ob das Auftreten von Rundzellen in den Versuchslebern oder die Vermehrung auf die Wirkung der verabreichten Substanzen oder aber auf denselben krankhaften

Prozeß zurückzuführen war, der bereits in den Kontrollebern die Rundzelleninfiltration auslöste.

Bei der Wiederholung der Versuche mit „gesunden“ Ratten konnte weder durch Wein, noch durch Weindestillat oder Destillationsrückstand ein vermehrtes Auftreten von Rundzelleninfiltraten bewirkt werden. Trotz des verschiedenen Tiermaterials sehe ich darin den Beweis, daß bei den Versuchsmäusen die Rundzelleninfiltration nicht durch die verabreichten Substanzen erzeugt worden ist.

Ob bei den Experimenten von Pupier, Lanceraux und Isobe ähnliche Faktoren eine Rolle gespielt haben wie bei meinen Mäuseversuchen, bleibe dahingestellt. Nach der Beschreibung, die Pupier von der Hühnerleber nach Verabreichung von Weißwein über 10 Monate gibt, bestanden die „cirrhotischen“ Veränderungen aus Rundzelleninfiltraten, die nur in einigen Periportalräumen vorhanden waren.

Da die Befunde von Lanceraux und Isobe an Kaninchenlebern erhoben wurden, müssen sie sehr kritisch betrachtet werden. V. Kahl den (1891), V. Heukelom (1896), Klopstock (1906), Fischler (1908), Beitzke (1914) und Moon (1934) weisen darauf hin, daß Kaninchen auch spontan an Lebercirrhose erkranken können und daß vor allem bei alten Kaninchen häufig eine chronische, periportale Entzündung der Leber auftritt. Auch die bei den Kaninchen nicht seltene Coccidiose würde cirrhoseähnliche Bilder erzeugen.

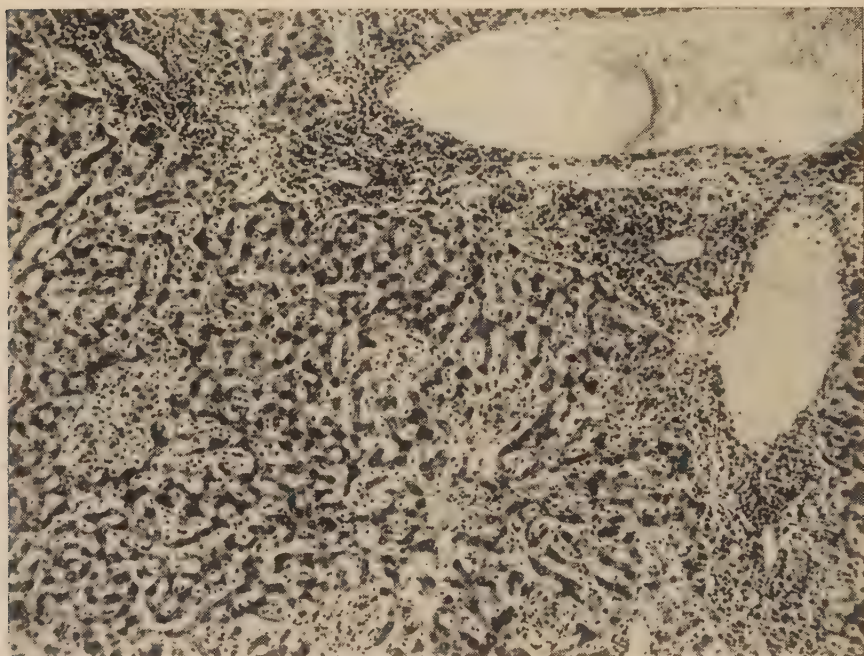


Abb. 12: Mäuseleber. Starke Rundzelleninfiltration des periportalen Bindegewebes mit Einwanderung der Rundzellen ins Parenchym. Multiple, kleine Gruppennekrosen des Lebergewebes. Hyperplasie des Kapillarendothels. Paraffinschnitt, Hämalaun-Eosin, Vergr.: 110 : 1

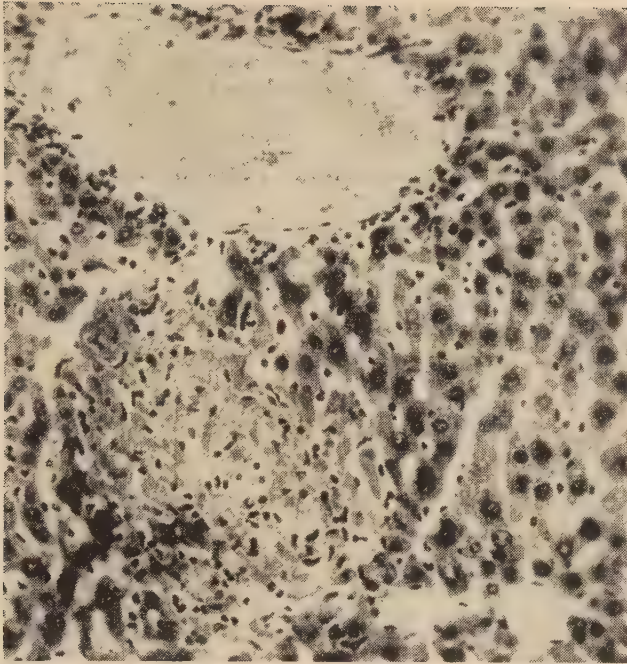


Abb. 13: Mäuseleber. Fokale Nekrose des Leberparenchyms zwischen einer Vena interlobularis (oben) und einer Vena centralis (unten). Paraffinschnitt, Hämalaun-Eosin, Vergr.: 240 : 1

Rössle (1933) erwägt, inwieweit bei Alkoholexperimenten interkurrente Leberinfektionen, die zum Auftreten von Rundzelleninfiltraten führten, für Frühstadien von Lebercirrhose gehalten wurden.

Nach diesen Ueberlegungen und beim Vergleich meiner Beobachtungen an Mäuse- und Rattenlebern, zweifle ich daran, daß die von Pupier, Lanceraux und Isobe beobachteten „cirrhotischen“ Leberveränderungen durch die verabreichten Substanzen erzeugt worden sind.

Eine weitere Veränderung in den Kontrollebern der Mäuse machte mir die Auswertung der Versuchslebern unmöglich. In 4 der 10 Kontrollebern waren vereinzelte Herde nekrotischer Leberzellen vorhanden, die scharf gegen das übrige, gesunde Lebergewebe abgegrenzt waren. Diese fokalen Nekrosen lagen entweder in der Nähe der Zentralvene oder in der Intermediärzone der Läppchen oder erstreckten sich über alle Läppchenzonen (Abb. 13). Das Endothel im Bereich der Nekrosen war intakt. Eine leukocytaire Infiltration war nicht zu beobachten. Auch in 19 Versuchslebern, unregelmäßig über alle Gruppen verstreut, waren nekrotische Veränderungen des Leberparenchyms vorhanden, meistens in der gleichen Stärke und Ausprägung wie in den Kontrollebern. Bei einigen Versuchslebern aller Gruppen waren jedoch die nekrotischen Veränderungen nicht nur auf vereinzelte Herde beschränkt, sondern in sämtlichen Läppchen waren zahlreiche Einzelzellnekrosen oder kleine Gruppennekrosen zu sehen (Abb. 12). Wenn nekrotische Leberzellen vorhanden waren, konnten

stets auch Rundzelleninfiltrate im periportalen Bindegewebe beobachtet worden. Nekrosen werden in der experimentellen Leberpathologie als das Zeichen einer Leberschädigung betrachtet, „gleich in welcher Form sie auftreten“ (Eger 1955). Da jedoch die Kontrolllebern bereits nekrotische Veränderungen des Leberparenchyms zeigten, konnte ich nicht entscheiden, ob die Nekrosen der Versuchslebern durch die verabreichten Substanzen verursacht worden sind oder nicht. Bei der Wiederholung der Versuche mit Ratten konnten weder durch Wein noch durch Weindestillat oder Destillationsrückstand Nekrosen in den Lebern erzeugt werden. Dies spricht dafür, daß die in den Lebern der Versuchsmäuse aufgetretenen Nekrosen die gleiche Ursache hatten wie in den Kontrolllebern.

Olitsky und Casals (1945) beschrieben bei zwei Mäusestämmen spontane Leberveränderungen (entzündliche Infiltrate um die Gallengänge, nekrotische Veränderungen des Parenchyms), die sich mit meinen Beobachtungen decken. Die zelligen Infiltrate um die Gallengänge und die nekrotischen Prozesse des Parenchyms waren hauptsächlich bei älteren Mäusen, von einem Jahr und darüber hinaus, vorhanden. Da die von Olitsky und Casals beschriebenen spontanen Leberveränderungen in zahlreichen meiner Mäuselebern vorhanden waren, scheinen demnach diese Veränderungen nicht selten oder allgemein bei älteren Mäusen aufzutreten, da ich für die Versuche erwachsene Mäuse verwendete. Diese Leberveränderungen machten jedoch eine exakte Auswertung der Versuchslebern unmöglich, so daß ich den Versuch mit Ratten wiederholte.

Schlußbetrachtung

Nach kritischer Auswertung der bei den Versuchen mit Ratten beobachteten Leberveränderungen muß ich zu dem Schluß kommen, daß es mir nicht gelungen ist, trotz hoher Dosierung von deutschem Edelwein eine histologisch faßbare Leberschädigung zu erzeugen. Auch die Experimente mit Weindestillat und Weindestillationsrückstand haben ergeben, daß (bei eiweißreicher Ernährung!) weder der im Wein enthaltene Alkohol, noch sonstige nichtalkoholische Substanzen des Versuchsweines (schweflige Säure!) eine Leberschädigung bewirkten.

Weiterhin geht aus meinen Experimenten mit Ratten und Mäusen hervor, daß sich der Experimentator außerordentlich davor hüten muß, beobachtete Leberveränderungen kritiklos auf die verabreichten Substanzen zu beziehen und als Leberschädigung zu deuten. Hungerzustände, Sauerstoffmangel, interkurrente Infektionen, spontane und postmortale Leberveränderungen sind einige der Faktoren, die im Experiment berücksichtigt werden müssen, um Fehldeutungen zu vermeiden.

Für den Menschen können die Experimente als Bestätigung dessen dienen, was K l i e w e (1959) vermutet: „Es besteht kein Anhalt dafür, daß die Leber des erwachsenen, gesunden Menschen durch mäßigen Weingenuß bei sonst normaler Lebensweise geschädigt wird; auch gelegentliche Exzesse sind sicher unschädlich. Aber dennoch soll die Mahnung des Arztes immer dahin gehen, Wein in mäßigen Mengen zu trinken, damit er nicht zu einem Gift wird, sondern ein Genuß-, Nahrungs- und Heilmittel bleibt. Das ist der Fall, wenn der gesunde, erwachsene Mensch täglich $\frac{1}{2}$ bis 1 Flasche naturreinen oder einen, dem Gesetze entsprechend verbesserten, einfachen Wein trinkt. Von Spätlesen sollte regelmäßig nur $\frac{1}{2}$ Flasche, von Auslesen nur $\frac{1}{4}$ Flasche getrunken werden.“

Zusammenfassung

1. Im Tierexperiment wurde geprüft, ob deutscher Edelwein eine Leberschädigung erzeugt und wenn ja, ob diese durch den im Wein enthaltenen Alkohol oder durch sonstige, nichtalkoholische, toxische Substanzen verursacht wird.

2. 35 Ratten wurde gruppenweise weißer Edelwein, Weindestillat oder Weindestillationsrückstand mit der Schlundsonde verabreicht. Die Versuchsdauer betrug bis zu 45 Tagen, die tägliche Dosis bis zum 33. Versuchstag 5 Prozent, späterhin $7\frac{1}{2}$ Prozent des Körpergewichts.
3. Einer Kontrollgruppe wurde Trinkwasser sondiert in einer täglichen Dosis von $7\frac{1}{2}$ Prozent des Körpergewichts.
4. Eine toxische Wirkung von Wein, Weindestillat oder Weindestillationsrückstand auf die Rattenleber konnte nicht nachgewiesen werden. Sämtliche aufgetretenen makroskopischen und mikroskopischen Leberveränderungen ließen sich auf andere Ursachen zurückführen.
5. Nach Verabreichung von Trinkwasser aufgetretene zentrale Läppchennekrosen werden diskutiert.
6. Ueber in gleicherweise durchgeführte frühere Versuche mit Mäusen wird berichtet. Spontane Leberveränderungen werden beschrieben.
7. Die eigenen Versuchsergebnisse werden mit denen früherer Untersucher verglichen und diskutiert.*)

*) Die Untersuchungen wurden vor der Veröffentlichung der Experimente von Breider, Reuther und Wolf (Der Züchter, 29, 317-334, 1959) abgeschlossen. Eine Stellungnahme zu diesen Experimenten erfolgt gesondert.

Literaturverzeichnis

- Altman n, H. W.: Ueber Leberveränderungen bei allgemeinem Sauerstoffmangel nach Unterdruckexperimenten an Katzen. — Frankf. Z. Path. **60**, 376—494, 1946/49
- Altman n, H. W.: Ueber das Auftreten von Vakuolen, Einschlusskörperchen und hyalinen Tropfen in den Leberzellen bei experimentellem Sauerstoffmangel. — Verh. dtsh. path. Ges. S. 60—65, 1949
- Altman n, H. W.: Allgemeine morphologische Pathologie des Cytoplasmas. Die Pathobiosen. — In: Handbuch der allgemeinen Pathologie Bd. II/1, Springer, Berlin — Göttingen — Heidelberg 1955
- Bassi, M. and Bernelli-Zazzera: Preliminary studies on the metabolism of vacuolated cells following hypoxia. — Experientia (Basel) **11**, 105, 1955
- Beitzke, H.: Ueber spontane Lebercirrhose bei Kaninchen. — Zbl. allg. Path. **25**, 625, 1914
- Brachet, J.: La localisation des acides pentosenucléiques dans les tissus animaux et les oeufs d'Amphibiens en voie de développement. — Arch. Biol. **53**, 207—257, 1941
- Büchner, F.: Allgemeine Pathologie. 2. Aufl., Urban und Schwarzenberg, München und Berlin 1956
- Büchner, F.: Die Pathologie der cellulären und geweblichen Oxydationen. Die Hypoxydosen. — In: Handbuch der allgemeinen Pathologie. Bd. IV/2. Springer, Berlin — Göttingen — Heidelberg 1957
- Campbell, R. M. and Kosterlitz, H. W.: The effects of growth and sex on the composition of the liver cells of the rat. — J. Endocrinol. **6**, 308—318, 1950
- Caspersson, T.: Studien über den Eiweißumsatz in der Zelle. — Naturwiss. **29**, 33—43, 1941
- Eger, W.: Eiweißstickstoffsubstanz und Verfettung der menschlichen Leber in Beziehung zum histologischen Bild. — Virchows Arch. **315**, 147—158, 1948
- Eger, W.: Das zentrale und periphere Funktionsfeld des Leberläppchens unter der Einwirkung von Aethyl- und Methylalkohol. — Med. Mschr. **6**, 363—367, 1952
- Eger, W.: Beiträge zur experimentellen Lebernekrose, zu ihrer Entstehung und ihrer Verhütung. — Acta hepatol. **3**, 57—74, 1955
- Eger, W. und Klärner, Ch.: Ueber Glykogenbildung und Glykogenablagerung in der menschlichen Leber. — Virchows Arch. **315**, 135—146, 1948
- Eger, W. und Ottensmeier, H.: Die Glykogendarstellung und Glykogenablagerung in der Leber, untersucht mit dem nativen Gefrierschnittverfahren. — Virchows Arch. **322**, 175—186, 1952
- Eger, W. und Zündorf, O.: Ueber den Fettstoffwechsel der Leber unter der Einwirkung von Aethyl- und Methylalkohol im Tierexperiment. — Med. Mschr. **7**, 420—426, 1953
- Fischler, F.: Ueber experimentell erzeugte Lebercirrhose. — Dtsch. Arch. klin. Med. **93**, 427—455, 1908
- Fischler, F.: Die Entstehung der Lebercirrhose nach experimentellen und klinischen Gesichtspunkten. — Erg. inn. Med. **3**, 240, 1909
- Gräff, S.: Knollenblätterschwamm-(Extrakt-)vergiftung beim Tier. — Verh. Dtsch. Path. Ges. **22**, 284, 1927
- Hesse, W.: Untersuchungen über das Bild der vakuoligen Degeneration in der Leber am menschlichen Sektionsgut. — Beitr. path. Anat. **107**, 173—186, 1942
- Heubner, W.: Toxische Leberschädigungen. — Verh. Dtsch. Ges. f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 1950. Dtsch. Z. f. Verd. und Stoffwechselkrankheiten **72—77**, 1942
- van Heukelom, S.: Die experimentelle Cirrhosis hepatis. — Beitr. path. Anat., Jena **20**, 221—246, 1896
- Hoffmann, G.: Kurzer Abriss der Anatomie und Physiologie der Laboratoriumstiere. — Fischer, Jena 1956.
- Isobe, K.: Experimenteller Beitrag zur Entstehung der Lebercirrhose. — Mitt. Grenzgeb. Med. Chir., Jena **27**, 750—761, 1914

- Jaffé, R.: Ueber Entstehung und Verlauf der experimentellen Lebercirrhose. — Frankf. Zschr. Path. **24**, 241—338, 1920
- v. Kahliden, C.: Experimentelle Untersuchung über die Wirkung des Alkohols auf Leber und Niere. — Beitr. path. Anat., Jena **9**, 349—379, 1891
- Kettler, L. H.: Parenchymschädigungen der Leber. — Erg. allg. Path. **37**, 1—206, 1954
- Kettler, L. H.: Die Leber. In: Lehrbuch der speziellen path. Anat. begr. v. E. Kaufmann Bd. II de Gruyter, Berlin 1958.
- Kettler, L. H. und Kietzmänn: zit. nach Kettler (1954)
- Klatskin, G., Gewin, H. M. and Krehl, W. A.: Effects of prolonged alcohol ingestion on the liver of the rat under conditions of controlled adequate dietary intake. — Yale J. Biol. **23**, 317—331, 1951
- Kliewe, H.: Wein als Heilmittel. — Aerztl. Praxis, **11**, 671—674, 1959
- Klopstock, F.: Alkoholismus und Lebercirrhose. — Virchows Arch. path. Anat. **184**, 304—324, 1906
- Laffitte, A.: L'intoxikation alcoolique experimentale et la cirrhose de Laennec. — Thèse de Paris 1892
- Lagerstedt, S.: Gallocyanin staining as a specific method for production of protein inclusions in liver cells. — Acta anat. (Basel) **2**, 392—400, 1946
- Lagerstedt, S.: Cytological studies on protein metabolism of the rat liver. — Acta anat. (Basel) **9**, Suppl. 1—116, 1949
- Lamson, P. D., Gardner, G. H., Gustafson, R. K., Maire, E. D., McLean, A. J. and Wells, H. S.: The pharmacology and toxicology of carbon tetrachloride. — J. Pharm. Exp. Ther. **22**, 215, 1923
- Lanceraux, E.: Intoxikation par les boissons alcooliques. — Nouv. traité méd. therap., Paris, **11**, 205—352, 1910
- Léobardy, M.: Le vin et le foie. — Bull. Office internat. du vin Nr. 209, 3—10, 1948
- Lipp, W.: Histochemische Methoden. Lief. I, XIV, XV (1954, 1957, 1958) R. Oldenbourg, München.
- Luft, U.: Irreversible Organveränderungen im Unterdruck. — Beitr. path. Anat., Jena **98**, 323—334, 1937
- Miller, F.: Orthologie und Pathologie der Zelle im elektronenmikroskopischen Bild. — Verh. Dtsch. Ges. Path. **42**, 261—331, 1959
- Moon, V. H.: Experimentelle Lebercirrhose und ihre Beziehungen zur Aetiologie der menschlichen Cirrhosen. — Klin. Wschr. **13**, 1489—1493 und 1521—1524, 1934
- Mölbart, E.: Das elektronenmikroskopische Bild der Leberparenchymzelle nach histotoxischer Hypoxydase. — Beitr. path. Anat. **118**, 203, 1956
- Mölbart, E. und Guerritore, D.: Elektronenmikroskopische Untersuchung am Leberparenchym bei akuter Hypoxie. — Beitr. path. Anat. **117**, 32—49, 1957
- Müller, E. und Rotter, Wg.: Ueber histologische Veränderungen beim akuten Höhentod. — Beitr. path. Anat. **107**, 156—172, 1942
- Olitsky, P. K. and Casals, J.: Certain affections of the liver that arise spontaneously in so-called normal stock albino mice. — Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N. Y. **60**, 48—51, 1945
- Pearse, A. G. E.: Histochemistry, theoretical and applied. — Churchill Ltd., London 1954.
- Pfuhl, W.: Die Leber. — In: Möllendorffs Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. 5/2 Springer, Berlin 1932.
- Pichotka, J.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur pathologischen Histologie des akuten Höhentods. — Beitr. path. Anat. **107**, 117—155, 1942
- Pupier, Z.: Action des boissons dites spiritueuses sur le foie. — Arch. physiol., Paris, 417—444, 1888

- Raum, J.: Arch. exper. Path. Pharmak., Leipzig **29**, 353, (1892).
Zit. nach Pichotka (1942).
- Reiss, M. und Schwoch, G.: Ueber das Verhalten von Kohlehydrat, Fett und Eiweiß in der Leber. I. Im Hungerversuch. — Z. exp. Med. **49**, 270—293, 1923
- Romeis, B.: Mikroskopische Technik. — Leibnitz, München 1948
- Rosenthal, S. M.: Some effects of alcohol upon the normal and damaged liver. — J. Pharm. Exp. Ther. **38**, 291, 1930
- Rössle, R.: Entzündungen der Leber. — In: Handbuch der spez. path. Anat. u. Hist. Bd. 5, Springer, Berlin 1930
- Rubarth, S.: In: Cohrs, Jaffé, Meessen: Pathologie der Laboratoriumstiere, Bd. I. Springer, Berlin — Göttingen — Heidelberg 1958
- Sachs, H. W.: Ueber Leberverfettung. — Virchows Arch. path. Anat. **307**, 253, 1941
- Saltykow, S.: Beitrag zur Kenntnis der durch Alkohol hervorgerufenen Organveränderungen. — Verh. Dtsch. Ges. Path. **14**, 228—233, 1910
- Schlicht, J.: Experimentelle Untersuchungen über den Ablauf der Leberverfettung bei Hunger und Sauerstoffmangel. — Virchows Arch. path. Anat. **326**, 568 bis 581, 1955
- v. Skramlik und Hünerman: Z. exper. Med. **11**, 349, 1920. Zit. nach Pichotka (1942)
- Stowell, R. E. and Lee, C. S.: Histochemical studies of mouse liver after single feeding of carbontetrachloride. — AMA Arch. Path. **50**, 519—537, 1950
- Strughold, H.: Atmung und Wirkstoff. Luftfahrtmed. Abh. **2**, 192, 1938.
Zit. nach Büchner (1957)
- Ulrich, H.: Organverfettung bei Sauerstoffmangel und Hunger. — Frankf. Z. Path. **52**, 80—98, 1938
- Vogt, M.: Pharmakologische Untersuchung des kristallisierten Giftes „Phalloidin“ des Knollenblätterschwammes. — Arch. exp. Path. Pharmak., Leipzig **190**, 406, 1938
- Ziegler, E. und Obolonsky, N.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Arseniks und des Phosphors auf die Leber und die Nieren. — Beitr. path. Anat. **2**, 291, 1888

Lebenslauf

Am 13. Mai 1929 wurde ich als zweiter Sohn des 1939 verstorbenen Reichsbahninspektors Fritz Nürnbergger und seiner Ehefrau Maria, geb. Fischer, in Kaiserslautern/Pfalz geboren.

Von 1935—1940 besuchte ich die Volksschule, anschließend die Oberrealschule in Kaiserslautern, an der ich im Juni 1949 das Abitur bestand.

Im WS. 1949 immatrikulierte ich mich an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz für die juristische Fakultät und wechselte nach 2 Semestern im WS. 1950 zur medizinischen Fakultät über. Im Sommer 1953 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und im Sommer 1956 das medizinische Staatsexamen.

Seitdem bin ich als Assistent am Anatomischen Institut der Universität Mainz tätig.

